

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи



**РОГОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СОРБЦИОННОГО  
ГЕНЕРАТОРА ТЕХНЕЦИЯ-99М НА ОСНОВЕ АКТИВАЦИОННОГО <sup>99</sup>Mo**

05.17.02 – Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание учёной степени кандидата технических наук

Научный руководитель:  
доктор технических наук,  
профессор Скуридин Виктор Сергеевич

Томск – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава 1 Общая характеристика существующих методов и устройств для получения диагностического изотопа технеция-99м .....	15
1.1 Характеристика и свойства генераторной пары $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	16
1.2 Получение $^{99}\text{Mo}$ на ядерных реакторах и ускорителях заряженных частиц .....	17
1.2.1 Получение молибдена-99 на ядерных реакторах .....	18
1.2.2 Получение $^{99}\text{Mo}$ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ на ускорителях заряженных частиц .....	26
1.3 Виды генераторов технеция-99м, конструкции и принципы действия .....	29
1.3.1 Экстракционные генераторы технеция-99м.....	29
1.3.2 Сублимационные генераторы технеция-99м .....	34
1.3.3 Альтернативные концентрирующие технологии выделения технеция-99м .....	36
1.3.4 Сорбционные генераторы технеция-99м.....	39
1.4 Технологические приемы изготовления сорбционных генераторов технеция-99м на основе активационного молибдена-99 .....	51
1.5 Выводы по главе .....	59
Глава 2 Материалы и методы, используемые в исследовании.....	63
2.1 Характеристика используемых веществ, материалов и оборудования.....	63
2.2 Методика подготовки сорбента для проведения адсорбции молибдена .....	66
2.3 Методика сборки хроматографических колонок и их установка в генератор технеция-99м .....	67
2.4 Методика приготовления исходных компонентов и растворов .....	69

2.5	Методика предварительного определения областей насыщения оксидов алюминия при их обработке раствором соляной кислоты .....	70
2.6	Методика подготовки мишени из оксида молибдена-98 к облучению в ядерном реакторе .....	72
2.7	Приготовление растворов полимолибдата натрия для проведения «зарядки» хроматографических колонок .....	72
2.7.1	Растворение контрольных образцов молибдена-98 .....	72
2.7.2	Приготовление раствора ПМН из облученного оксида $\text{MoO}_3$ .....	73
2.8	Методика проведения «зарядки» генераторной колонки .....	73
2.9	Проведение радиометрических измерений .....	74
2.9.1	Определение подлинности и объемной активности $^{99}\text{Mo}$ .....	74
2.9.2	Определение радионуклидной примеси молибдена-99 в элюатах технеция-99м .....	76
2.9.3	Определения элюационного выхода технеция-99м и элюационного профиля генератора .....	77
2.9.4	Определение радиохимической чистоты препарата «Натрия пертехнетат, технеция-99м из генератора» .....	78
2.10	Методика сканирования хроматографических колонок .....	79
2.11	Методика проведения измерений активности препарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	81
2.12	Определение химических примесей в элюатах из генератора .....	82
2.13	Статистическая обработка результатов .....	83
2.14	Выводы по главе .....	85
Глава 3	Разработка технологии проведения «зарядки» генератора, обеспечивающей максимальный выход технеция-99м для любой адсорбированной массы молибдена .....	87
3.1	Выбор режима кислотной обработки оксида для проведения устойчивой адсорбции молибдена .....	87
3.2	Влияние направления проведения «зарядки» на распределение молибдена в генераторной колонке .....	96

3.3 Изучение закономерностей адсорбции молибдена в зависимости от его концентрации и общего количества в растворе ПМН.....	101
3.4 Оптимизация размеров генераторной колонки для изготовления генераторов со стандартными потребительскими номиналами .....	109
3.5 Выводы по главе .....	113
Глава 4 Разработка инновационной конструкции сорбционного генератора технеция на основе активационного молибдена-99 .....	114
4.1 Разработка общей схемы и выбор основных узлов генератора технеция-99м .....	116
4.2 Обоснование выбора материала и расчет биологической защиты генератора технеция .....	121
4.3 Разработка конструкции корпуса генератора технеция-99м.....	127
4.4 Проведение технологических испытаний генератора .....	131
4.5 Выводы по главе .....	132
Заключение .....	134
Список литературы .....	140
Приложение: Акт внедрения результатов диссертационной работы на кафедре Прикладной физики (ПФ) Физико-технического института Томского политехнического университета в учебно-педагогической программе по специальности «Медицинская физика».....	157



## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** В настоящее время большое внимание уделяется развитию методов медицинской диагностики, позволяющих определять очаги локализации различных заболеваний на самых ранних стадиях их развития. К числу наиболее информативных и точных методов диагностики относятся методы, основанные на использовании радиоактивных изотопов. Меченные ими биоактивные соединения позволяют проводить высококачественную визуализацию различных органов и тканей на клеточном уровне, что создает возможность их применения в онкологии, кардиологии, эндокринологии, неврологии, пульмонологии и других областях медицины.

Одним из наиболее значимых радионуклидов для мировой ядерной медицины является технеций-99м ( $^{99m}\text{Tc}$ ) – дочерний продукт  $\beta$ -распада радиоизотопа молибдена-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ). Еженедельно в мире производится более 20 тысяч Ки (Кюри)  $^{99}\text{Mo}$  на ядерных реакторах ЮАР, Бельгии, Голландии, Австралии, России и других стран.

Благодаря своим ядерно-физическим характеристикам: короткому периоду полураспада 6,02 ч и «мягкой» энергии гамма-излучения 0,1405 МэВ,  $^{99m}\text{Tc}$  обеспечивает в 100 раз меньшую дозовую нагрузку на исследуемые органы и окружающие их ткани по сравнению, например, с рентгеновским обследованием [1]. Кроме того, химические свойства  $^{99m}\text{Tc}$  позволяют получать различные простые и сложные комплексные соединения, пригодные для использования в медицине. Количество ежедневно проводимых диагностических тестов с применением препаратов на основе  $^{99m}\text{Tc}$  во всем мире достигает 60 тыс. [2-4].

Для получения  $^{99m}\text{Tc}$  и его препаратов в условиях медицинских лабораторий используются устройства, называемые генераторами технеция-99м. Чаще всего это генераторы сорбционного типа, для «зарядки» которых применяется высокоактивный (более 400 Ки/г)  $^{99}\text{Mo}$ , производимый на реакторах в виде продукта деления урана-235. При этом образуется огромное количество радиоактивных отходов, подлежащих переработке и утилизации [5-7].

Альтернативный способ практически безотходного получения  $^{99}\text{Mo}$  состоит в облучении на реакторах или циклотронах молибденовых мишеней, обогащенных по изотопам молибден-98 или молибден-100, соответственно. Однако нарабатываемый по таким технологиям продукт имеет относительно низкую удельную активность на уровне 5-10 Ки/г в сочетании с большим количеством неактивного молибдена – носителя. Поэтому изготавливаемые из такого сырья генераторы требуют использования хроматографических колонок увеличенных размеров, что, в конечном итоге, приводит к «расширению» элюационного профиля генератора и, как следствие, к снижению объемной активности препарата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . [8-15]

Основным сорбентом для производства хроматографических генераторов технеция-99м является активированный оксид алюминия. На практике задача нанесения на него повышенной массы молибдена решается за счет предварительной кислотной обработки оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , в результате чего происходит активация его поверхности с образованием дополнительных активных центров адсорбции. При этом, как показано в работах [16-22], выход  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  из генераторной колонки напрямую зависит от полноты заполнения молибденом этих активных центров, избыток которых оказывает «тормозящее» действие на вымывание радионуклида  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Решение возникающих отсюда проблем связаны с необходимостью проведения различной предсорбционной подготовки оксидов алюминия для изготовления генераторов с разными потребительскими номиналами или же с нанесением на генераторные колонки избыточного количества дорогостоящего обогащенного молибдена-98. В этой связи, особое значение приобретает разработка технологии проведения «зарядки» генераторных колонок, обеспечивающая максимально высокий выход  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , не зависимо от адсорбированной массы молибдена, с одновременным снижением размеров колонки.

В отличие от всех известных технологий, в диссертационной работе предлагается проводить «зарядку» генераторов путем пропускания через генераторные колонки раствора ПМН в направлении обратном последующему их

элюированию для получения технециевого препарата. За счет этого достигается возможность приблизить слой с адсорбированным молибденом ближе к выходу колонки с одновременным заполнением в этой области вакантных активных центров оксида. Для реализации такой технологии необходимо было определить условия подготовки оксидов к проведению адсорбции заданного количества молибдена, препятствующих попаданию его следовых количеств в элюат. Определить объемы и концентрации растворов полимолибдата натрия, требуемых для изготовления генераторов с заданными номиналами. Оценить влияние адсорбированной массы молибдена на величину выхода технеция-99м. Одновременно с этим получить доказательства соответствия качества получаемого препарата действующим нормативным требованиям. Все сказанное и определило цели и задачи настоящей работы.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Исследования, посвященные получению  $^{99}\text{Mo}$  по реакции радиационного захвата ( $n, \gamma$ ) и его практическому использованию для изготовления генераторов технеция-99м, проводились в СССР в 80-х годах 20 века на ядерном реакторе ВВР-СМ в Институте ядерной физики АН Республики Узбекистан (г. Ташкент) [23-26]. Удельная активность получаемого здесь  $^{99}\text{Mo}$  составляла 7-8 Ки/г за 170 часов облучения молибденовой мишени, что обеспечивало возможность производить генераторы с номиналом активности препарата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  до 11-19 ГБк на день поставки. При этом масса адсорбированного обогащенного  $^{98}\text{Mo}$  на генераторной колонке составляла около 200-220 мг.

Работы в этом направлении были продолжены в России в конце 90-х годов на исследовательском реакторе «ИРТ-Т» в НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете. Начиная с 2003 года, разработанные здесь хроматографические генераторы технеция « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ» с номиналом активности до 19 ГБк при адсорбированной массе молибдена до 160 мг, были введены в клиническую практику и регулярно поставлялись в медицинские учреждения страны на территории от Южно-Сахалинска до Ульяновска. В

настоящее время в рамках ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» проводятся исследования по оптимизации технологии облучения мишеней и снижению массы обогащенного  $^{99}\text{Mo}$  в колонке генератора, а также по созданию автоматизированного модуля получения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на основе облученного молибдена природного изотопного состава [27-37].

Представляемая работа была выполнена в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы» по теме «Сорбционное концентрирование в генераторных системах для производства изотопов медицинского назначения» (№ Госрегистрации 01201270129). Кроме того, исследования по изучению адсорбции  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на активированном оксиде алюминия и выбору условий подготовки оксида к проведению адсорбции молибдена были проведены при выполнении ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» по теме «Разработка методов получения меченых технецием-99м нанокolloидов для медицинской диагностики» (№ Госрегистрации НИР 01200960413). Совместно с ООО «Сибнуклон» были проведены работы при поддержке ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы» по теме «Создание уникальной безотходной технологии производства и разработка инновационной конструкции генератора технеция-99м для ядерной медицины» (№ Госрегистрации 114092940005).

**Цель исследований:** разработка технологии изготовления компактного сорбционного генератора технеция-99м на основе активационного  $^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью препарата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и стабильным его выходом на уровне 85-90 %.

**Основные задачи исследования:**

1. Определение областей максимальной кислотной активации оксидов алюминия и их сорбционных характеристик по молибдену.
2. Изучение закономерностей распределения молибдена в генераторной колонке в зависимости от массы адсорбированного молибдена и направления проведения ее «зарядки» раствором полимолибдата натрия (ПМН).
3. Определение величины элюационного выхода  $^{99m}\text{Tc}$  из генераторных колонок в зависимости от распределения в них молибдена.
4. Изучение влияния на величину адсорбции молибдена его концентрации в исходном растворе ПМН при «зарядке» генераторной колонки в направлении снизу-вверх.
5. Определение величины потерь молибдена при проведении «зарядки» генераторных колонок в зависимости от его адсорбированной массы и кислотной обработки оксида алюминия.
6. Определение профилей распределения молибдена в генераторной колонке и ее оптимальных размеров по высоте для изготовления генераторов с номиналом 19 ГБк и более по выделяемому технецию-99м.
7. Проведение расчетов габаритов генераторной колонки и защитного контейнера генератора.
8. Разработка инновационной конструкции сорбционного генератора технеция на основе активационного  $^{99}\text{Mo}$ .

**Научная новизна:**

1. Впервые исследованы закономерности распределения молибдена в колонке сорбционного генератора  $^{99m}\text{Tc}$  при проведении ее «зарядки» раствором ПМН в направлении снизу-вверх, показано, что такая технология подачи раствора способствует размещению более 80 % адсорбированного молибдена на выходе из колонки, что практически исключает влияние тормозящего эффекта незаполненных центров адсорбции на процесс выделения технеция-99м.

2. Впервые изучено влияние на величину сорбционной емкости оксида алюминия концентрации молибдена в исходном растворе ПМН, используемом для «зарядки» генератора технеция-99м, показано, что максимальная адсорбция молибдена на оксиде алюминия с предельной кислотной обработкой достигается при его концентрации 0,046 г/мл, при этом величина адсорбционной емкости оксида алюминия составляет 23,3 мг на 1 г сорбента.

3. Впервые определены профили распределения молибдена в генераторной колонке в зависимости от его адсорбированной массы при проведении «зарядки» в направлении снизу-вверх, показано, что оптимальная высота сорбента в колонке, требуемая для изготовления генераторов с наибольшим в России номиналом активности 19 ГБк (учитывая предкалибровку 60 часов), составляет 45 мм при величине диаметра колонки 13 мм.

4. Впервые экспериментально установлено, что величина элюационного выхода  $^{99m}\text{Tc}$  из генераторных колонок, «заряженных» молибденом в направлении снизу-вверх, находится на уровне 85-90 % и не зависит от массы адсорбированного молибдена, при этом требуемый объем физиологического раствора, для достижения максимального выхода  $^{99m}\text{Tc}$ , не превышает 7 мл.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов работы**

В процессе выполнения диссертации разработаны методологический подход и практические рекомендации для изготовления малогабаритных генераторов на основе активационного  $^{99}\text{Mo}$  (n,γ) с заданными характеристиками по общей и объемной активности выделяемого  $^{99m}\text{Tc}$ . Предложенная технология проведения «зарядки» генераторов технеция-99м обеспечивает постоянный выход технеция на уровне 85-90 % вне зависимости от заданной активности генератора. Разработанные в процессе выполнения диссертационной работы технологические приемы создают принципиальную возможность использования для изготовления генераторов с номиналом 11 ГБк и более активационного  $^{99}\text{Mo}$  с активностью до 6 Ки/г, получаемого на других исследовательских реакторах России и мира.

Результаты работы внедрены и используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре Прикладной физики (ПФ) Физико-технического института Томского политехнического университета в учебно-педагогической программе по специальности «Медицинская физика». Практическое применение полученных результатов подтверждено Актом о внедрении.

### **Методология и методы исследования.**

Методологической основой диссертационной работы являются известные в мире теоретические и экспериментальные наработки по различным видам разделения изотопной пары  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , а также методы контроля качества получаемого продукта и математической обработки полученных результатов. В проведенных исследованиях задействованы следующие методы и методики: методика проведения облучения молибденовых мишеней в каналах ядерного реакторе ИРТ-Т, методики вскрытия облученных образцов и приготовления растворов ПМН для проведения «зарядки» генераторов, методики проведения радиометрических измерений генераторов и выделяемых из них элюатов  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , спектрофотометрические методы анализа химического состава препаратов, методика потенциометрического определения pH и современные методы статистической обработки полученных результатов.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Результаты экспериментального определения оптимальных областей кислотной активации оксидов алюминия для проведения адсорбции молибдена.
2. Технология проведения «зарядки» генератора технеция-99м в направлении снизу-вверх и последующего его элюирования.
3. Закономерности распределения адсорбированного молибдена в генераторных колонках при прохождении через них раствора ПМН в направлениях снизу-вверх и сверху-вниз.

4. Экспериментальные результаты по определению величины элюационного выхода  $^{99m}\text{Tc}$  из генераторных колонок в зависимости от адсорбированной массы молибдена и его распределения в колонках.

5. Результаты исследования по определению оптимальной высоты генераторной колонки и габаритов защитного контейнера генератора.

6. Технологическая схема конструкции сорбционного генератора технеция-99м на основе активационного  $^{99}\text{Mo}$ , обеспечивающая его высокие элюационные характеристики в сочетании с минимальными размерами защитного контейнера и удобством эксплуатации.

### **Степень достоверности результатов**

В работе представлены результаты, основанные на опубликованных и имеющих свободный доступ экспериментальных данных, а также известных проверяемых закономерностях. Представленные результаты в полной мере соответствуют современным научным представлениям о закономерностях физико-химических процессов. Приведенные экспериментальные результаты получены на современном сертифицированном оборудовании с использованием аттестованных методик.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследований, проведенных в данной работе, доложены и обсуждены на Международной научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов «Изотопы: технологии, материалы и применение» Томского политехнического университета, 20–24 октября 2014 года г. Томск; Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine Gothenburg, October 18-22, 2014; VII Международной научно-практической конференции: Физико-технические проблемы в науке, промышленности и медицине, г. Томск, 3–6 июня 2015 г.; на I Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов» РАДИОФАРМА-2015, г. Москва, 17–19



июня 2015 г.; на VIII Всероссийской конференции по радиохимии «Радиохимия-2015», г. Железногорск Красноярского края, 28 сентября – 2 октября 2015 г.; на Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine Hamborg, October 2016; на Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine Vienna, October 2017, на Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», посвященная памяти академика РАМН Н.В. Васильева, г. Томск, 13 мая 2016 г; на Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine Barcelona, October 2016, на Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine Vienna, October 2017.

В результате исследовательской деятельности получен патент на изобретение «Способ изготовления хроматографического генератора технеция-99м из облученного нейтронами молибдена-98./ Патент РФ №2616669/ Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., **Рогов А.С.**, Ларионова Л.А.// Оpubл. 18.04.2017 Бюл. №11».

Имеется акт о внедрении результатов диссертационной работы в учебно-педагогический процесс, на кафедре Прикладной физики (ПФ) Физико-технического института Томского политехнического университета, по курсу «Медицинская физика».

**Публикации.** За время работы над диссертацией было опубликовано 28 научных работ, в том числе 4 патента, 13 статей в рецензируемых научных журналах рекомендованных ВАК, 4 статьи в рецензируемых изданиях Web of Science и Scopus.

**Личный вклад соискателя состоит** в общей постановке задач и целей исследования, разработке метода «зарядки» генераторов технеция-99м, который обеспечивает элюационный выход технеция-99м на уровне 85-90 % для любого номинала активности генератора, в проведении экспериментальных исследований, выявлении зависимостей, анализе и статистической обработке

полученных результатов, их внедрении в разработку конструкции нового отечественного генератора технеция, основанного на активационном молибдене, написании статей, представлении докладов на конференциях различного уровня.

**Структура и объем работы.** Диссертация включает в себя введение, четыре главы, выводы, заключение и приложения, содержит 157 страниц машинописного текста, включая 23 таблиц и 46 рисунков, библиографический список из 156 наименований цитируемой литературы.

## **Глава 1 Общая характеристика существующих методов и устройств для получения диагностического изотопа технеция-99м**

Из всего разнообразия известных радионуклидов в ядерной медицине используются или могут найти потенциальное применение около 100 радиоизотопов [38]. Радиоактивные изотопы, входящие в состав различных диагностических препаратов, выполняют роль биологических маркеров, ионизирующее излучение которых является источником информации для различного детектирующего оборудования, позволяющего проводить регистрацию и визуализацию физиологических процессов, происходящих в исследуемых тканях и органах.

Для проведения диагностических исследований применяются различные гамма-излучающие радионуклиды, обеспечивающие низкий уровень лучевой нагрузки на критические органы. Как правило, они обладают сочетанием следующих свойств:

1. Удобной для регистрации энергией  $\gamma$ -излучения в области до 200 кэВ.
2. Распадом, происходящим путем изомерного перехода либо путем захвата орбитального электрона с испусканием монохроматического гамма-излучения.
3. Небольшим периодом полураспада (десятки минут, часы), примерно равным промежутку времени между введением пациенту РФП и выполнением исследований [39].
4. Отсутствием сопутствующих  $\beta$ -,  $\alpha$ - и  $\gamma$ - излучателей при распаде [40].
5. Преобладающим процессом при контакте веществ или тканей исследуемых органов с излучением должен являться фотоэффект.
6. Информационная значимость результатов, получаемых в процессе проведения диагностического исследования, должна соответствовать затратам на производство РФП и экологическим последствиям такого производства.

Всем перечисленным требованиям соответствует достаточно узкий круг изотопов, из которых наиболее значимым является короткоживущий  $^{99m}\text{Tc}$ , широко используемый в современной медицинской практике.

### 1.1 Характеристика и свойства генераторной пары $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

Технеций-99м ( $^{99m}\text{Tc}$ ), являющийся дочерним продуктом  $\beta^-$  – распада материнского нуклида  $^{99}\text{Mo}$  ( $T_{1/2}$ , 66 ч), в настоящее время является наиболее востребованным и широко используемым радионуклидом в ядерной медицине. С его использованием ежегодно во всем мире проводится около 30 млн медицинских радиодиагностических процедур. Согласно схеме, представленной на рис. 1.1, около 87,5 % ядер  $^{99}\text{Mo}$  при распаде переходят в метастабильный изотоп  $^{99m}\text{Tc}$ , который в свою очередь, через 6,02 ч превращается в долгоживущий ( $2,14 \cdot 10^5$  лет)  $^{99}\text{Tc}$  с последующим образованием элемента рутений-99 ( $^{99}\text{Ru}$ ).

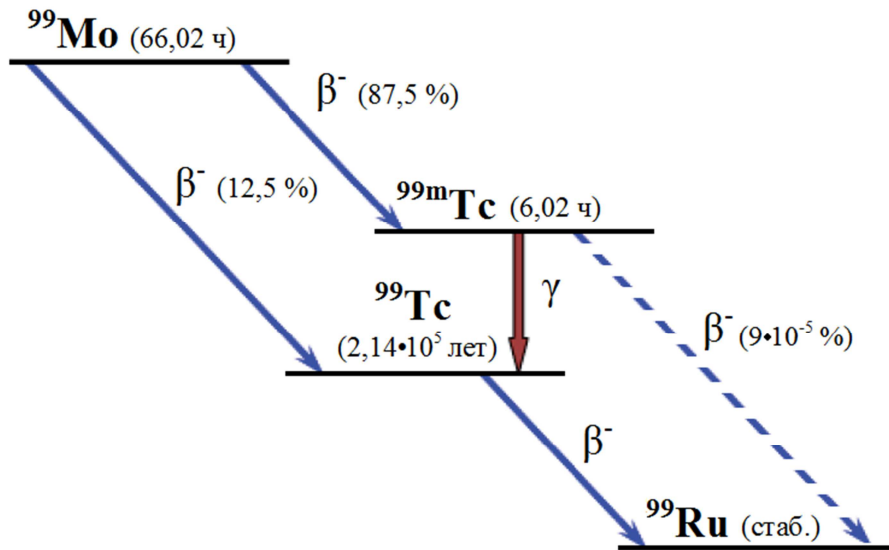


Рисунок 1.1 – Схема распада  $^{99}\text{Mo}$  [28]

Для приведенной  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -генераторной пары выполняются следующие соотношения:

$$(N_1)_t = (N_1)_0 e^{-\lambda_1 t} \quad (1.1)$$

$$(A_1)_t = (A_1)_0 e^{-\lambda_1 t} \quad (1.2)$$

$$(N_2)_t = \frac{0.875\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (N_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + (N_2)_0 e^{-\lambda_2 t} \quad (1.3)$$

$$(A_2)_t = \frac{0.875\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (A_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + (A_2)_0 e^{-\lambda_2 t} \quad (1.4)$$

где  $N_1$ ,  $N_2$  и  $A_1$ ,  $A_2$  – количества ядер и активности  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  соответственно;  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  – постоянные распада  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ;  $t$  – время распада.

Время максимального накопления технеция-99м  $t_{\text{max}}$  в представленной системе может быть найдено дифференцированием уравнения (1.4) с последующим приравниванием производной  $dA_2/dt$  к нулю, величина  $t_{\text{max}} = 22,89$  ч.

Для отделения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  от  $^{99}\text{Mo}$  и получения радиофармпрепаратов (РФП) на его основе используются специальные устройства, называемые генераторами технеция-99м [41]. Принципы их действия и конструкционные особенности рассматриваются ниже.

## **1.2. Получение молибдена-99 на ядерных реакторах и ускорителях заряженных частиц**

В настоящее время разработано достаточно много способов получения  $^{99}\text{Mo}$ . На рис. 1.2 представлена схема его получения на реакторе, а на рис. 1.3 – на ускорителях заряженных частиц. Исходя из величины достигаемой удельной активности, большая его часть производится на ядерных реакторах с использованием реакции  $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$  путем облучения нейтронами мишеней обогащенного урана-235 с последующим его выделением из продуктов деления. При этом могут быть задействованы как гетерогенные, так и гомогенные ядерные реакторы [40,42]. В 80-х годах прошлого века был также предложен альтернативный способ получения  $^{99}\text{Mo}$  на исследовательских ядерных реакторах по реакции радиационного захвата  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  [43,44].

В последние годы активно исследуется возможность наработки этого жизненно важного радионуклида на ускорителях заряженных частиц по реакциям (D, n) и (p, n) из мишеней урана-235 [40], а также по реакциям ( $\gamma$ , n), ( $\gamma$ , p) и (n, 2n) из высокообогащенного  $^{100}\text{Mo}$  [45].

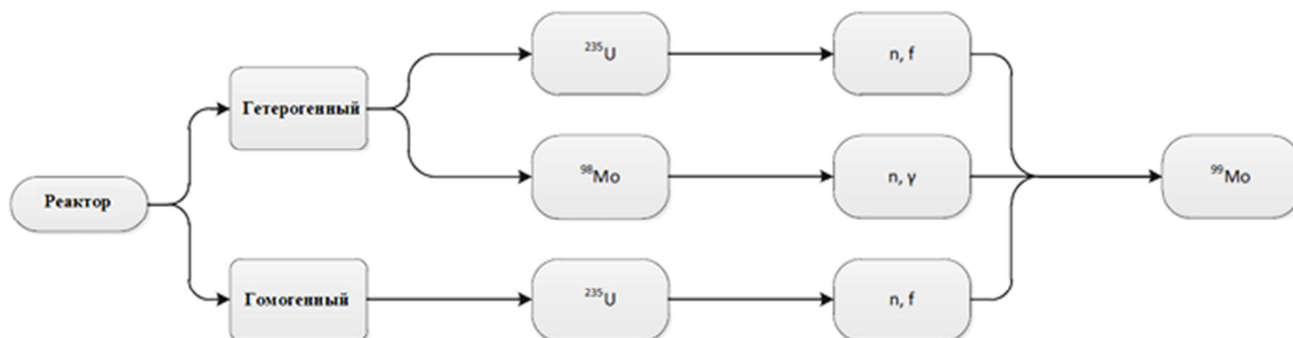


Рисунок 1.2 – Схемы производства  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99m}\text{Tc}$  на реакторе [40]

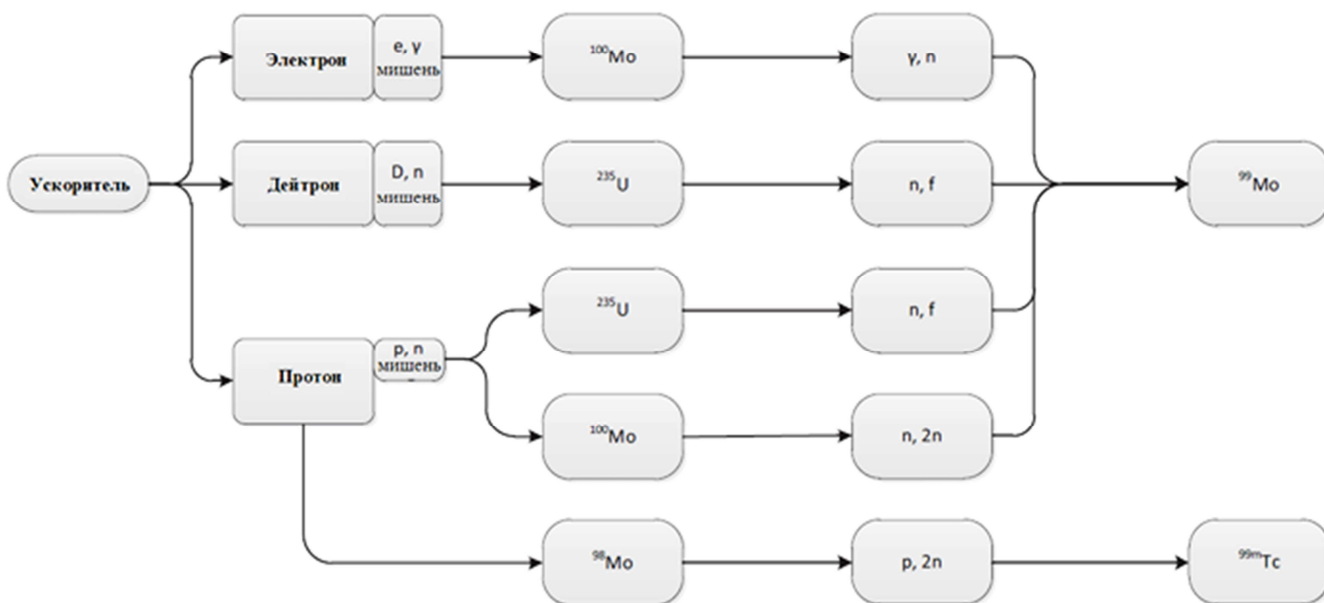


Рисунок 1.3 – Схемы производства  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99m}\text{Tc}$  на ускорителе частиц [40]

### 1.2.1. Получение молибдена-99 на ядерных реакторах

Для получения молибдена-99 на ядерных реакторах используется, главным образом, реакция деления урана-235 –  $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ , имеющая сечение 582,6 барн (б). В качестве мишеней применяются различные вариации урановых составов, например, порошковые смеси алюминия с ураном в алюминиевой матрице

( $^{235}\text{UAl}_2$  или  $^{235}\text{UAl}_x$ ), которые размещены между тонкими (размером 0,3 мм) алюминиевыми пластинами. Такие мишени, в настоящее время, используют для производства  $^{99}\text{Mo}$  на постоянной основе в России, а также в Аргентине, Австралии и Южной Африке. В Южной Африке в 2010 г. успешно продемонстрировали возможность наработки  $^{99}\text{Mo}$  из мишеней низкообогащенного урана (НОУ), была сделана оценка использования мишеней из порошков алюминий-силиката урана ( $\text{U}_3\text{Si}_2$ ), много лет успешно применяемого в качестве реакторного топлива при производстве  $^{99}\text{Mo}$  [46]. Кроме этого, экспериментально был продемонстрирован процесс переработки мишеней  $\text{U}_3\text{Si}_2\text{-Al}$  с плотностью урана 4,8 г U/см<sup>3</sup> в лабораторных условиях, отмечена сложность технологии растворения материала мишени, состоящей из двух стадий. На первой – проводят растворение алюминиевой оболочки с порошком  $\text{U}_3\text{Si}_2$ , используя гидроксид калия (KOH), на второй – для растворения  $\text{U}_3\text{Si}_2$  применяют фтористоводородную кислоту. С учетом потерь некоторого количества  $^{99}\text{Mo}$  в алюминиевой матрице в виде ядер отдачи, для повышения выхода  $^{99}\text{Mo}$  его нужно выделять на обеих стадиях растворения мишени.

Наряду с порошковыми мишенями, в последние годы были проведены испытания мишеней, изготовленных из металлической фольги урана. Как правило, они состоят из тонкой толщиной 100-150 мкм фольги урана, помещенной между пластинами никеля или алюминия для поглощения ядер отдачи. Все эта сборка загружается в трубчатую алюминиевую оболочку. Такие мишени были успешно облучены и обработаны в порядке эксперимента на реакторах в Аргентине, Индонезии, Австралии и США [47].

Целесообразность использования урановых фольг обосновывается тем, что содержание урана даже в низкообогащенных фольгах составляет около 19 г/см<sup>3</sup>, что намного выше, чем в мишенях из порошков высокообогащенного урана (ВОУ), которые содержат не более 2,5-3,0 г/см<sup>3</sup>. После облучения фольгу извлекают из алюминиевой оболочки для химической обработки – проводят растворение в азотной кислоте в атмосфере азота. За счет этого снижается общая продолжительность переработки мишени, а также объем отходов по сравнению с

порошками НОУ. Аналогичные мишени из пластинок естественного металлического урана с нанесенным на его поверхность гальваническим покрытием из металлического никеля ( $\sim 7$  мкм по толщине) использовались в Savannah River Reactors (США) [48]. В отличие от этого, в Центральном институте ядерных исследований (Россендорф, Германия) для производства  $^{99}\text{Mo}$  в период 1963-1980 облучали и обрабатывали мишени из шариков естественного металлического урана [49]. Мишенный материал растворяли в  $\text{HCl}$  с последующим отделением  $^{99}\text{Mo}$  на колонке с оксидом алюминия. В качестве материала мог использоваться коммерчески доступный 5 % обогащенный металлический уран. Выработанная система переработки мишеней позволяет задействовать в производстве  $^{99}\text{Mo}$  исследовательские реакторы с малым потоком нейтронов на уровне ( $5 \cdot 10^{13}$ ).

Вместо металлического урана в качестве мишени может также использоваться оксид  $\text{UO}_2$ , обогащенный до 1,8-2,2 %. Такая технология была применена для получения  $^{99}\text{Mo}$  в Институте ядерных исследований и технологий (Австралия), где проводилось облучение шариков из оксида. Плотность  $\text{UO}_2$  в рассеянной фазе была приблизительно  $9,7 \text{ г/см}^3$ . Продолжительность облучения составляла максимум 7 дней в закрытом алюминиевом пенале. Небольшой промежуток между топливными таблетками и алюминиевой емкостью при облучении заполнялся окисью магния ( $\text{MgO}$ ) для увеличения теплоотдачи. После облучения шарики оксида отделяли от порошка  $\text{MgO}$  просеиванием с последующим их растворением в концентрированной азотной кислоте и отделением  $^{99}\text{Mo}$  на колонке с оксидом алюминия.

Все существующие технологии, основанные на делении урана-235, связаны с необходимостью переработки большого количества радиоактивных отходов. Помимо  $^{99}\text{Mo}$  (выход 6,1 %) здесь образуется более двадцати долгоживущих радионуклидов с длительными периодами распада и массовыми числами от 72 до 161. Наряду с  $\gamma$ -излучающими радионуклидами образуются и  $\alpha$ -излучающие изотопы трансурановых элементов (например,  $^{239}\text{Pu}$ ). Интегральная активность таких неиспользуемых осколочных РН в сотни раз превышает активность



целевого продукта. Необходимость в утилизации или переработке отходов, наряду с операцией выделения из них урана для повторного использования, приводит к серьезным экологическим проблемам, что послужило причиной закрытия нескольких исследовательских реакторов Западной Европы. По этой же причине Министерство атомной энергетики Канады в 2008 г из-за проблем с безопасностью отходов, приняло решение о прекращении дальнейших работ по вводу в эксплуатацию дополнительных мощностей новых реакторов Мэйпл (MAPLE), предназначенных исключительно для наработки медицинских изотопов, хотя на их строительство уже было затрачено более 350 млн. канадских долларов.

По состоянию на июнь 2016 года, большая часть (~ 95 %) глобального рынка молибдена-99 для медицинского применения производилась на семи исследовательских реакторах, расположенных в Австралии (Australian Nuclear Science and Technology Organisation), Канаде MDS Nordion (облучение в тяжеловодном реакторе NRU (Канада)), Европе IRE (Институт радиоактивных элементов), облучение в реакторе BR2 (Бельгия), Mallinckrodt (облучение в реакторе HFR, Петтен, Голландия), Франция (OSIRIS); Южной Африке NTP (Nuclear Technology Product), облучение в реакторе SAFARI-1. Остальные ~5 % от мировых поставок производятся в различных местах и поставляются преимущественно на региональные рынки.

Однако, в связи с большой изношенностью реакторной базы мировой дефицит  $^{99}\text{Mo}$  к 2009 – 2011 гг. достиг критических значений и с того времени наблюдалось ежегодное ухудшение ситуации. Очередным потрясением для мирового рынка  $^{99}\text{Mo}$  стала цепочка негативных событий, вызвавшая вначале полное прекращение производства  $^{99}\text{Mo}$  на территории французского реактора (OSIRIS) в декабре 2015 г., а затем полную остановку производства  $^{99}\text{Mo}$  на реакторе MDS Nordion в конце октября 2016 г., занимающем лидирующие позиции в производстве  $^{99}\text{Mo}$  ~ 40 % от мирового уровня. По данным [50] существуют дальнейшие планы на полное закрытие реактора в 2018 г. Для решения возникшей проблемы молибденового кризиса в Российской Федерации реализуется проект по

созданию производства  $^{99}\text{Mo}$  на базе 3 исследовательских реакторов НИИАР (г. Димитровград). Общая проектная мощность очередей составит 2500 Ки в неделю, что, в случае выполнения проекта, позволит России выйти в лидеры производства  $^{99}\text{Mo}$  и частично решить проблему на ближайшую перспективу.

В последние годы, как в России, так и за рубежом отрабатываются различные варианты поиска путей снижения объемов радиоактивных отходов. В частности, существенное их снижение обеспечивается за счет технологий основанных на использовании ядерных реакторов с жидким топливом в виде уранилсульфатного раствора или солевого расплава фторидов лития, бериллия, урана и других металлов [51-53]. При этих процессах, наблюдается самопроизвольный выход  $^{99}\text{Mo}$  из жидкосолевого топлива в газовую фазу в виде аэрозолей, что позволяет выделять его с помощью герметичных петлевых установок, заполненных жидким топливом. В этих установках  $^{99}\text{Mo}$  мигрирует к границе фаз соль–газ и переходит в газовую фазу, что позволяет его отделять от топлива. Последующую очистку  $^{99}\text{Mo}$  проводят методом вымораживания или на сорбентах. Петлевая установка мощностью 100 кВт теоретически способна обеспечить наработку до 1000 Ки/г  $^{99}\text{Mo}$ . Примерно тоже количество планировалось получать и на отечественной экспериментальной установке «Аргус» на мощности около 20 кВт [54]. Тем не менее, установка по разным причинам не была запущена в эксплуатацию.

Основная из проблем использования жидкосолевых реакторов связана с разработкой эффективных метода отделения и извлечения изотопного продукта из раствора облученного топлива, так-как до сих пор не выявлены закономерности влияния радиации и возрастающего количества продуктов деления на адсорбционное отделение  $^{99}\text{Mo}$ . Аналогичные проблемы с отделением и переработкой отходов необходимо решать и в случае облучения урановых мишеней нейтронами, получаемыми на ускорителях по реакциям (D,n) и (p,n). Кроме того, добавляется проблема предотвращения газовыделения во время процесса.

Следует отметить, что в последнее десятилетие интенсивно обсуждается необходимость глобального перехода от мишеней с высокообогащенным ураном ВОУ (содержание по изотопу U-235 не менее 90 %) к низкообогащенному НОУ (содержание U-235 менее 20 %). Это связано с проблемами нераспространения ядерных материалов и предотвращения вероятности террористических угроз.

При переходе к мишеням из НОУ с большим содержанием урана-238 наработка высоких активностей  $^{99}\text{Mo}$ , сопоставимых с активностью продукта, получаемого из мишеней ВОУ, требует увеличения массы мишеней пропорционально степени их обогащения. Это, в конечном итоге, приводит к соответствующему увеличению количества образующихся радиоактивных отходов и требует дополнительной очистки целевого продукта от урана и трансурановых элементов.

Урановые технологии позволяют получать  $^{99}\text{Mo}$  с удельной активностью более 1000 Ки/г при незначительном присутствии носителя в виде стабильных атомов молибдена (суммарный выход изотопов  $^{95}\text{Mo}$ ,  $^{97}\text{Mo}$  и  $^{100}\text{Mo}$ , образующихся при делении урана, не превышает 18,1 % от общей активности образованных элементов). Это обстоятельство способствовало созданию мобильных генераторов технеция-99м применяемых в медицинской диагностике [55]. В тоже время, вне зависимости от способов выделения  $^{99}\text{Mo}$  (петлевые установки, водно-солевые, солевые расплавы, ускорительные технологии и прочее), в конечном итоге, урановые технологии требуют переработки большого количества радиоактивных отходов.

Альтернативная возможность получения  $^{99}\text{Mo}$  при существенном снижении радиоактивных отходов представляется за счет организации его производств на исследовательских среднеточных ядерных реакторах, имеющихся в разных регионах мира, путем осуществления на них реакции радиационного захвата  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  при облучении обогащенного молибдена-98 [56, 57]. В качестве другой возможности рассматривается вариант наработки  $^{99}\text{Mo}$  на ускорителях заряженных частиц методом фотон/протонной активации обогащенного  $^{100}\text{Mo}$  или непосредственного получения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [58-61].

Технология активационной наработки  $^{99}\text{Mo}$  была впервые, в рамках СССР, реализована на реакторе ИЯФ АН УЗ ССР в начале 80-х годов, а позднее в 2003 г. в России на реакторе ИРТ-Т Томского политехнического университета [43-45]. В последнее время рассматривается вопрос о создании подобных производств в Японии, Австралии и других странах. По данным [40], в настоящее время в 56 государствах - членах МАГАТЭ существует 232 оперативных исследовательских реактора. Из них для производства медицинских изотопов задействовано 78 ядерных установок. Стратегия и возможность обеспечения Европы и Америки активационным молибденом обсуждалась на совещаниях в Варшаве (2-4 сентября 2009 года), Вене (20-22 октября 2009 года), в отчете [50] также отражены сведения о подобных дискуссиях.

Вместе с тем, следует отметить, что основная проблема использования реакции радиационного захвата ( $n, \gamma$ ) для производства  $^{99}\text{Mo}$  состоит в низкой удельной активности получаемого целевого продукта. Так, при облучении молибдена природного изотопного состава, содержащего 24,13 %  $^{98}\text{Mo}$ , в потоке тепловых нейтронов  $1 \cdot 10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с в течение 100 часов, выход  $^{99}\text{Mo}$  не превышает 2 Ки/г. В тех же условиях на обогащенном  $^{98}\text{Mo}$  (степень обогащения >95 %) расчетная активность насыщения составляет 6,47 Ки/г. Существенно большая активность (порядка 200 Ки/г) может быть получена при облучении обогащённых мишеней на реакторах с потоком тепловых нейтронов  $5 \cdot 10^{15}$  н/см<sup>2</sup>·с. Однако таких реакторов в мире мало, а их строительство требует больших затрат.

Исследования, проведенные на реакторе ИРТ-Т ТПУ, показали, что удельная активность  $^{99}\text{Mo}$  может достигать до 12–15 Ки/г за счет увеличения резонансной составляющей потока нейтронов реактора [45]. При этом уровень сечения реакции может достигать более 0,7 барн. Объяснить это можно следующим, в общем случае, величина эффективного сечения ядерной реакции  $^{98}\text{Mo}(n, \gamma) ^{99}\text{Mo}$  определяется суммой двух составляющих:

$$\sigma^* = \sigma + \xi \gamma I \quad (1.5)$$

Здесь  $\sigma = 0,136$  б и  $I = 6,9$  б – тепловое сечение и резонансный интеграл бесконечного разбавления  $^{98}\text{Mo}$ , соответственно;  $\xi$  – коэффициент блокировки резонансного интеграла, зависящий от числа ядер  $^{98}\text{Mo}$  в единице объема мишени и ее средней хорды  $L$ ;  $\gamma$  – жесткость спектра нейтронов. Второе слагаемое уравнения (1.5) определяет величину вклада в эффективное сечение резонансной составляющей спектра нейтронов, которая зависит от конкретных характеристик канала реактора.

Как известно [55, 62], в диапазоне энергии нейтронов 0-1 кэВ имеется 6 резонансных областей. Зависимость изменения сечения реакции  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  в этой энергетической области представлена на рис. 1.4.

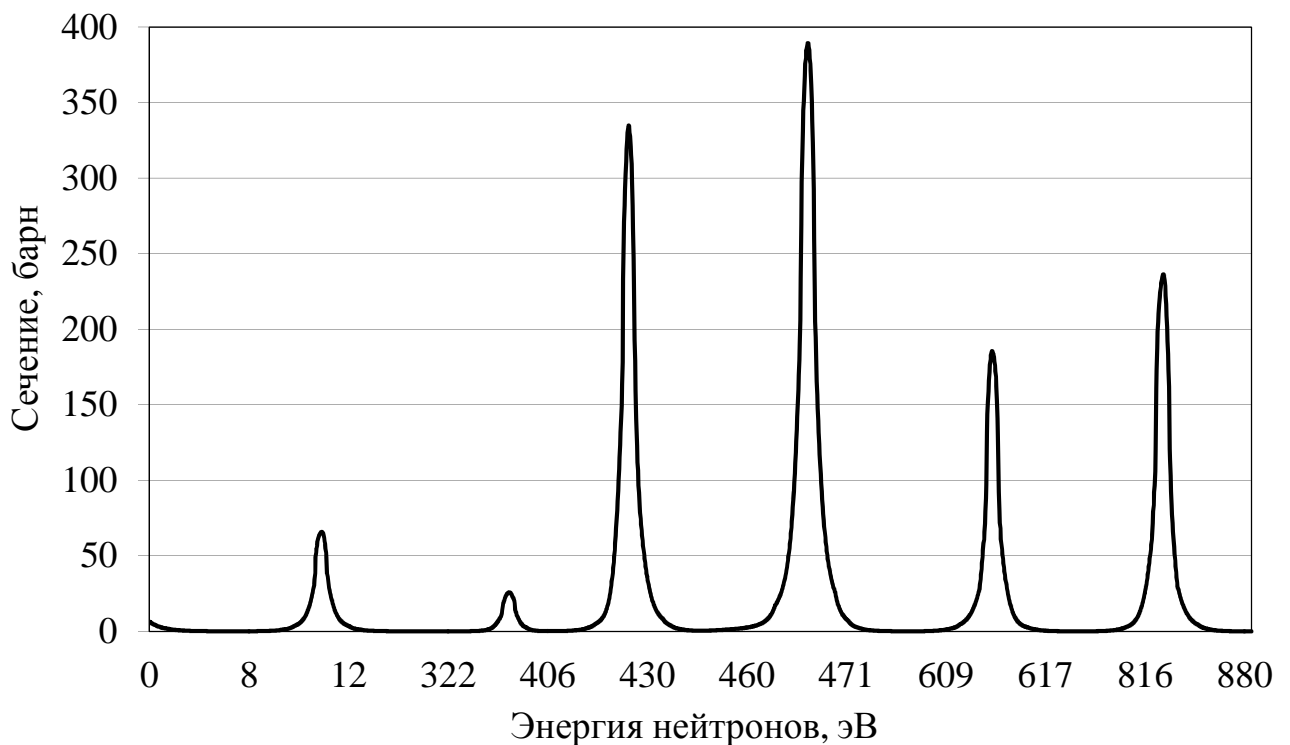


Рисунок 1.4 – Изменение сечения реакции  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  от энергии нейтронов

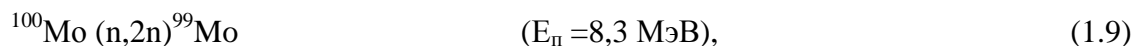
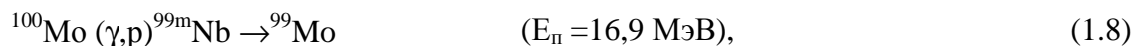
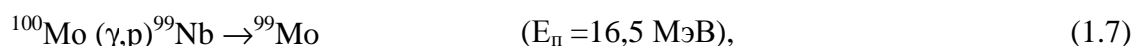
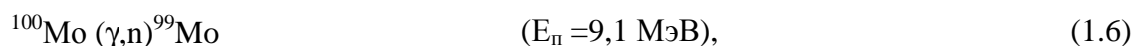
Из нее следует, что, например, при энергии нейтронов, соответствующей четвертому резонансу, величина сечения реакции может достигать 389 барн и, следовательно, при правильном формировании нейтронного спектра в зоне облучения Мо-мишеней представляется возможным получать высокую удельную

активность молибдена даже на среднепоточных реакторах, достаточно широко распространенных в мире. В случае решения такой проблемы формирования нейтронного спектра, безотходная технология получения  $^{99}\text{Mo}$  по реакции  $(n,\gamma)$  имеет большие перспективы стать технологией «будущего».

### 1.2.2. Получение молибдена-99 и технеция-99м на ускорителях заряженных частиц

Еще одна возможность малоотходного и экологически чистого производства  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  представляется при использовании для этих целей ускорителей заряженных частиц, где могут быть реализованы реакции  $(\gamma,n)$ ,  $(\gamma,p)$ ,  $(n,2n)$  и другие на мишенях обогащенного  $^{100}\text{Mo}$ , например, на ускорителе электронов ЛУЭ-25 или микротронах типа МТ-22, МТ-25 [63-66].

При облучении молибденовых мишеней природного изотопного состава (содержание  $^{100}\text{Mo}$  – 9,6 %) или обогащенных по  $^{100}\text{Mo}$  до 97,46 % и более тормозным излучением или фотонейтронами образование  $^{99}\text{Mo}$  происходит по следующим ядерным реакциям [67]:



По данным авторов удельный выход  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99}\text{Nb}$  по реакциям (1.7 – 1.9) при энергии тормозного излучения 20-25 МэВ составляет 1,2 – 0,4 мкКи /мкА·ч на 1г  $^{100}\text{Mo}$ . Две мишени, облучаемые ежедневно, позволяют произвести по 180 Ки (около 6600 ГБк)  $^{99}\text{Mo}$  на мишень [40]. Выход  $^{99}\text{Mo}$  по реакции (1.9) значительно ниже.

Как показала практика, в случае использования высокообогащенной мишени (сод.  $^{100}\text{Mo}$  >95 %), выход  $^{99}\text{Mo}$  на порядок превышает величину его

выхода из мишени, имеющей природный изотопный состав [65]. Так при облучении 10 г  $^{100}\text{Mo}$  (обогащение >95 %) на компактном ускорителе электронов МТ-25 ФЛЯР ОИЯИ в течение 100 ч при токе 25 мкА и энергии 25 МэВ нарабатывается активность  $^{99}\text{Mo}$  до 80 ГБк, а в 10 г мишени природного состава в тех же условиях накапливается 7,7 ГБк [66]. Кроме того, при работе с природным молибденом дополнительно образуются радионуклидные примеси ниобия ( $^{91\text{m}}\text{Nb}$ ,  $^{95}\text{Nb}$ ,  $^{96}\text{Nb}$ ,  $^{97}\text{Nb}$ ).

Несмотря на то, что  $^{100}\text{Mo}$  имеет высокую стоимость (до 3000 американских долларов за 1г), его применение в качестве материала мишени может быть целесообразным даже при использовании довольно массивных конструкций мишеней. Как отмечается в работах [67-69], такая технология может быть достаточно эффективной в сочетании с концентрирующим экстракционным методом разделения пары  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  для последующего получения препаратов на основе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

Большой интерес представляют способы получения  $^{99}\text{Mo}$  из  $^{100}\text{Mo}$  на сильноточных ускорителях путем реализации ядерных реакций с использованием ускоренных протонов [64, 70]. В этом случае  $^{99}\text{Mo}$  с высоким выходом может быть получен по реакциям:



Реакция (1.11) достаточно подробно исследована в работе [64]. Показано, что в диапазоне энергии протонов 22-12 МэВ при токе пучка 1мА можно нарабатывать до 23 Ки  $^{99}\text{Mo}$  за 1 час облучения. В качестве возможных радионуклидных примесей отмечается образование  $^{96}\text{Tc}$  (4,35 дн),  $^{95}\text{Tc}$  (20 часов),  $^{94}\text{Tc}$  (4,88 часа) из соответствующих изотопов молибдена, присутствующих в материале мишени, что предъявляет особые требования к ее составу.

В работе [71] отмечается, что к числу очевидных преимуществ циклотронного производства  $^{99}\text{Mo}$  перед реакторным следует отнести:

- 1) существенно меньший объем радиоактивных отходов и их меньшую экологическую опасность;
- 2) циклотроны, чаще всего, располагаются на базе масштабных медицинских центров, что облегчает экспресс доставку РФП пациентам;
- 3) отсутствуют риски, связанные с ядерно-энергетическими авариями, а также риски с распространением ядерных материалов;
- 4) цены на медицинские циклотроны находятся в пределах 2,5 – 4,20 миллионов евро, в то время как затраты на строительство специализированного реактора оцениваются в 500 миллионов евро и более.

Однако, наряду с перечисленными преимуществами, следует подчеркнуть и ряд проблем циклотронных способов получения  $^{99}\text{Mo}$ . В основном они связаны с необходимостью переработки облученного мишенного материала с целью его последующего восстановления до металла (или оксида) и изготовления мишеней для повторного использования. Время такой переработки, обусловленное в основном активностью невыделенного  $^{99}\text{Mo}$ , составляет около 40 дней, в течение которых его активность после распада снизится до 10 мКи (0,37 ГБк) и переработка может быть проведена с небольшой защитой. Ожидаемая величина потерь обогащенного молибдена за цикл переработки оценивается в 4 %.

Как видно из представленного материала, а также публикаций [72, 73], на сильноточных ускорителях возможна наработка активностей, измеряемых десятками Ки, что, позволяет применять такой продукт для изготовления генераторов сорбционного типа наряду с активационным  $^{99}\text{Mo}$ , получаемым на реакторе по реакции радиационного захвата ( $n, \gamma$ ) из обогащенного  $^{98}\text{Mo}$  [74, 75]. И в том и в другом случаях активированный продукт содержит большое количество носителя в виде ядер стабильных изотопов  $^{100}\text{Mo}$  и  $^{98}\text{Mo}$  соответственно. Использование в генераторной технологии такого сырья с низкой удельной активностью приводит к необходимости разработки концентрирующих технологий и устройств, позволяющих получать  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в виде препарата «Натрия пертехнетат,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » с высокой объемной активностью, требуемой, например, для проведения сцинтиграфических исследований головного мозга или



радионуклидной ангиокардиографии, где вводимая пациенту активность  $^{99m}\text{Tc}$  должна составлять около 20 мКи (740 МБк) в объеме 1-2 мл [76].

В этой связи, ниже будут рассмотрены основные генераторные системы, используемые в настоящее время для отделения  $^{99m}\text{Tc}$  от молибдена с точки зрения оценки возможности их использования для работы с низкоактивным  $^{99}\text{Mo}$ , имеющим большое количество молибдена-носителя.

### **1.3. Виды генераторов технеция-99м, конструкции и принципы действия**

Для разделения генетической пары  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  в практической медицине используются специализированные устройства, называемые генераторами технеция-99м. В зависимости от применяемого метода разделения все известные генераторные технологии подразделяются на три основные группы: экстракционные, сублимационные и хроматографические [77]. Могут использоваться также установки, сочетающие в себе несколько методов [78, 79], таких как термохроматография [80-82], электрохимическое селективное выделения  $^{99m}\text{Tc}$  из водного электролита, содержащего  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  [83-85] выделение с помощью селективных жидких мембран [86, 87] и др.

#### **1.3.1. Экстракционные генераторы технеция-99м**

Экстракционные технологии и соответствующие устройства для их реализации (экстракционные генераторы технеция-99м) использовались в разные временные периоды в России, Великобритании, США, Франции, Чехословакии, Индии, Иране, Австралии и других странах. Как правило, экстракционные генераторы представляют собой достаточно массивные стационарные установки с тяжелой биологической защитой, устанавливаемые в специализированных лабораториях или в радиологических аптеках, удовлетворяющих потребности в технециевых РФП лечебных учреждений и диагностических центров отдельных городов или регионов.

Отработанная технологическая схема получения экстракционного технеция- $^{99m}\text{Tc}$  включает в себя следующие операции: растворение облученной мишени - оксида  $^{99}\text{MoO}_3$  в растворе щелочи с последующим введением в него высаливателя карбоната калия  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Из подготовленной водной фазы  $^{99m}\text{Tc}$  экстрагируют органическим составом, за тем проводят термодистилляцию экстрагента и растворение сухого остатка, содержащего  $^{99m}\text{Tc}$ , в физиологическом растворе.

В качестве экстрагента для извлечения  $^{99m}\text{Tc}$ , как правило, используется метилэтилкетон (МЭК/Бутан-2-он), имеющий температуру дистилляции  $76-78\text{ }^\circ\text{C}$  и сравнительно легко поддающийся очистке с целью повторного использования. В общем случае, процесс экстракции выражается химическим уравнением:



В связи с тем, что экстракционные технологии являются концентрирующими, для получения РФП  $^{99m}\text{Tc}$  чаще всего применяются мишени из оксида молибдена природного изотопного состава [88, 89], реже обогащенные мишени [90]. По оценкам разных работ, выход  $^{99m}\text{Tc}$  при загрузке в установку мишеней массой 2-5 г по  $^{98}\text{Mo}$  составляет 79 % и снижается до 63 % при загрузке 12-20 г [91, 92].

Общий принцип действия экстракционной установки можно продемонстрировать с помощью схемы рис. 1.5 [93].

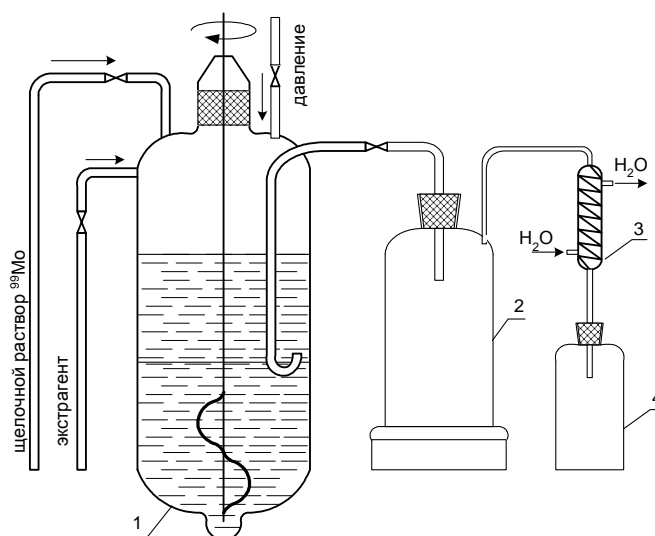


Рисунок 1.5 – Принципиальная схема экстракционного генератора с механическим перемешиванием фаз [93]

Установка состоит из экстрактора-1 с мешалкой и отборной трубкой, испарителя-2, конденсатора-3 и сборника отработанного экстрагента-4. На первой стадии в экстрактор подают исходный щелочной раствор  $^{99}\text{Mo}$ , затем экстрагент. После перемешивания смеси и расслоения фаз, производят отбор органики в испаритель-2 через заборную трубку, конец которой расположен над границей раздела водной и органической фаз. Из испарителя МЭК отгоняют при его нагревании через конденсатор-3 в сборник-4, а  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , оставшийся на стенках, смывают 0,9 % водным раствором натрия хлорида для последующего приготовления препарата.

Говоря о практическом применении экстракционных генераторов технеция-99м следует отметить, что, например, «экстракционным»  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  из централизованного генератора ЭГТЦ-30 на протяжении более 10 лет обеспечивалось 13 радиологических лабораторий г. Праги и ее пригородов, что составляло около 30 % общей потребности ЧССР в диагностическом препарате. Такая же установка использовалась в ГЕОХИ АН СССР им. В.И. Вернадского в период с 1988 по 1989 год для централизованного обеспечения клиник г. Москвы [94]. Как показал опыт, технологический выход  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  из такого генератора в среднем колеблется в пределах 40-50 %, но даже при этих условиях экстракционный препарат имел в 1,5 раза более низкую себестоимость, чем элюат из традиционных сорбционных генераторов.

В 1987 г. в НИИ ядерной физики при ТПУ (г. Томск) был впервые разработан экстракционный генератор коаксиального типа. Целью разработки явилось создание компактного генератора с минимальным количеством подводящих воздушных и жидкостных коммуникаций [95] в сочетании с дистанционной загрузкой в генератор облученной мишени в виде порошка оксида  $\text{MoO}_3$  (рис. 1.6). Загружаемая в генератор масса оксида природного изотопного состава составляла 7-14 г при общей активности до 15 Ки.

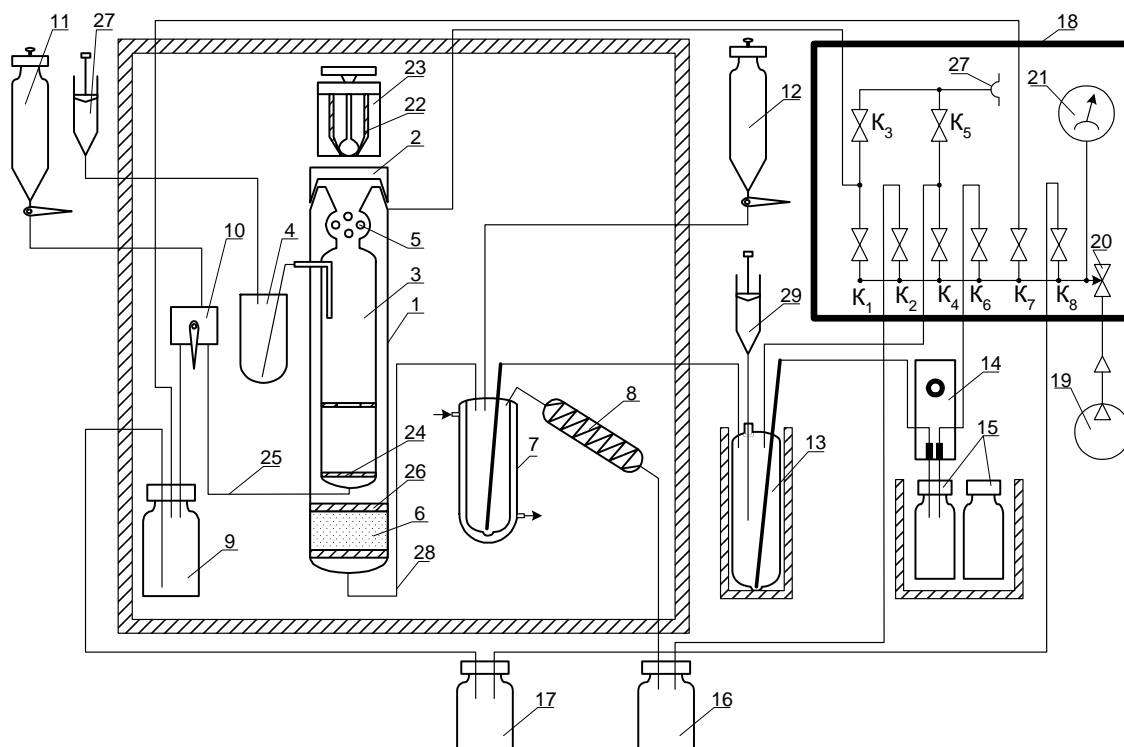


Рисунок 1.6 – Схема экстракционного генератора технеция-99м с проточной коаксиальной колонной

В отличие от генераторов с проточными экстракторами, в конце 80-х годов в ИФХ РАН совместно с НПО «Радиовый институт им. В.Г. Хлопина» был создан централизованный экстракционный генератор оригинальной конструкции для обеспечения клиник г. Санкт-Петербурга [96]. Его основой является центробежный двухступенчатый экстрактор с камерой отбора МЭК, обеспечивающий кратковременность контактирования реагентов, что препятствует образованию продуктов радиолиза МЭК [97].

Несмотря на высокую эффективность рассмотренных экстракционных установок, все они, независимо от способа проведения экстракции и конструкций экстракторов, основаны на испарительной технологии отделения  $^{99m}\text{Tc}$  от экстрагента. Вследствие этого, средняя продолжительность получения препарата составляет около 60 мин, что затрудняет их практическое использование в условиях медицинских лабораторий.

Для снижения времени отделения  $^{99m}\text{Tc}$  от экстрагента были предприняты попытки по поиску других альтернативных, более экспрессных методов, в

частности, путем его адсорбции на оксиде алюминия. Так, например, хроматографический метод отделения  $^{99m}\text{Tc}$  от экстрагента был использован при создании автоматизированных генераторов, разработанных в разное время в компаниях Atomic Energy Research Institute (Южная Корея) и в Физико-техническом институте ТПУ.

Схема автоматизированного модуля, разработанного в Томском политехническом университете, представлена на рис. 1.7 [98]. Модуль оснащен малогабаритным сменным экстрактором и хроматографической колонкой для отделения технеция-99м от экстрагента.

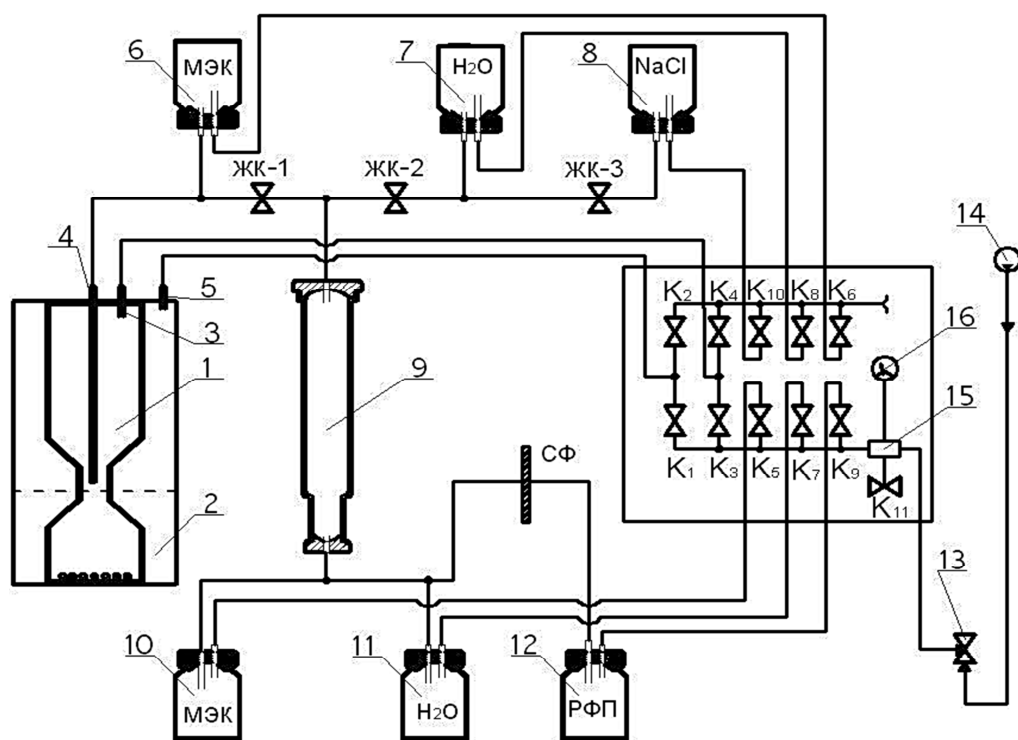


Рисунок 1.7 – Принципиальная схема автоматизированного модуля ФТИ ТПУ

В его комплект, кроме колонки с сорбентом 9 входят флаконы с МЭК, водой для инъекций и физраствором (позиции 6-8), а также емкости для сбора отработанного экстрагента, промывных вод и готового препарата  $^{99m}\text{Tc}$  (позиции 10-12). Электронный блок управления включает 11 воздушных и 3 жидкостных электроуправляемых клапанов, запуск которых производится с помощью процессора по программе, включающей 9 команд. К вспомогательному

оборудованию относится вакуумный насос 14 с ресивером 15 и запорный игольчатый вентиль 13. Продолжительность получения готового препарата не превышает 25 мин. Внешний вид модуля в полной комплектации представлен на рис. 1.8. На данном этапе, автоматизированный модуль ТПУ представляет собой опытный образец, подготовленный к проведению медицинских испытаний.

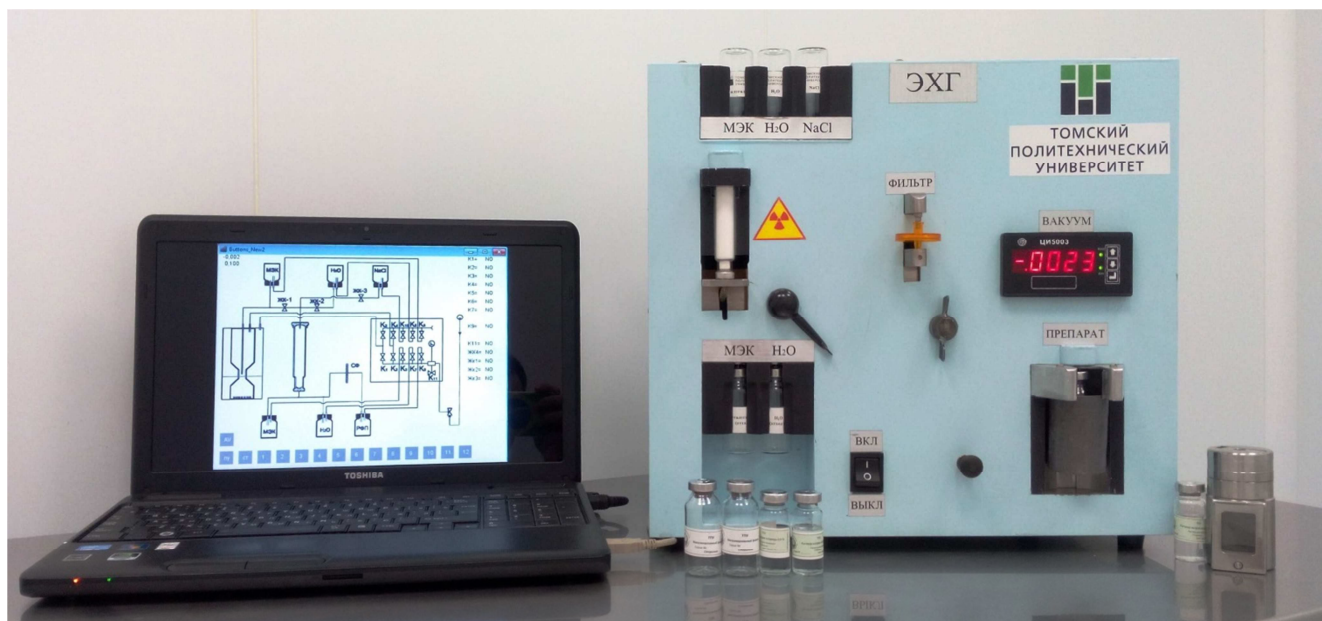


Рисунок 1.8 – Внешний вид экстракционно-хроматографического модуля технеция-99м ТПУ

### 1.3.2. Сублимационные генераторы технеция-99м

Принцип работы сублимационного генератора основан на различии температур возгонки (летучести) соединений  $^{99m}\text{Tc}$  и  $^{99}\text{Mo}$ . Это обстоятельство существенно облегчает использование сублимационного метода для работы с  $^{99}\text{Mo}$  с низкой удельной активностью. При этом могут быть получены более качественные продукты, поскольку никакая химическая обработка исходных мишеней здесь не требуется.

Простейший сублимационный генератор представляет собой нагреваемую трубу с помещенной в нее облученной мишенью  $^{99}\text{Mo}$ . Через трубу пропускают газ-носитель (влажный воздух, кислород и т.д.). На выходе трубы устанавливают

охлаждаемый конденсор для улавливания  $^{99m}\text{Tc}$ . Сублимацию осуществляют в диапазоне температуры 500-700 °C [99].

Один из первых промышленных сублимационных генераторов для получения  $^{99m}\text{Tc}$  был разработан в Lucas Heights, Австралия. Разделение проводилось на установке, оснащенной горизонтальной печью в токе кислорода при температуре 850°C. Мишенью служил молибденовый ангидрид. Данная установка была рассчитана на работу с 200 г низкоактивного  $^{99}\text{Mo}$  (1 Ки/г) и позволяла получать до 75 Ки  $^{99m}\text{Tc}$  в 20 мл физраствора. Выход технеция-99м при этом составлял не более 20-40 %, что, как было показано в работах [90,99], обусловлено большой массой  $\text{MoO}_3$ , загружаемого в печь. Используя это наблюдение, Colombetti L.J. [56] разработал небольшой генератор, работающий на  $^{99}\text{Mo}$  – продукте деления, для клинических лабораторий. Эффективность разделения этой установки составляла 70-80 %.

Дальнейшее развитие сублимационный метод нашел в исследованиях Zsinka L. с коллегами (ВНР) [100, 101], где в качестве мишенного материала был применен молибдат титана с соотношением  $\text{Mo/Ti}=1$ . Этот материал имел температуру плавления 380°C, близкую температуре сублимации гептаоксида технеция (311°C). Эффективность выделения технеция в  $\text{Mo-Ti}$  - генераторе в токе влажного воздуха составила 40-60 % и, в отличие от «чистых» молибденово-окисных генераторов [102, 84], не зависела от массы молибдена. Все это позволило разработать малогабаритный генератор с мощностью на первый день выделения до 1 Ки  $^{99m}\text{Tc}$ . Такие установки успешно эксплуатировались в 20 госпиталях ВНР.

Следует отметить, что основным недостатком сублимационного метода является более низкая эффективность выделения  $^{99m}\text{Tc}$  по сравнению со всеми другими методами, применяемыми в настоящее время.

Наряду с рассмотренным сублимационным методом в ряде работ исследована возможность термохроматографического разделения молибдена и технеция [80, 82, 103-105]. Суть этого метода основана на различии температур конденсации паров  $\text{MoO}_3$  и  $\text{HTcO}_4$ . Установка представляет собой вертикальную

колонну с различными температурными зонами, в которой осуществляется транспортирование испаренных веществ. Нижняя часть корпуса колонны помещена в печь, где производится нагрев облученной молибденовой мишени. При температуре печи 1090 °С облученный  $\text{MoO}_3$  и  $\text{HTcO}_4$  сублимируются в потоке влажного воздуха, используемого в качестве газа-носителя. Перемещаясь по колонне, пары  $\text{MoO}_3$  конденсируются в зоне температур 600-800 °С, а пары  $\text{HTcO}_4$  мигрируют дальше и конденсируются в зоне 250-350 °С. Метод обеспечивает возможность использовать  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  с низкой удельной активностью, в том числе работать не только с оксидом  $\text{MoO}_3$ , но и с металлической мишенью. При этом достигается высокая радионуклидная чистота получаемого  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . В тоже время, к недостаткам процесса следует отнести его значительную продолжительность и необходимость использования высоких температур, что требует соблюдения дополнительных мер безопасности для предотвращения выброса радиоактивного пара. До настоящего времени возможность клинического применения термохроматографического препарата не испытана.

### 1.3.3. Альтернативные концентрирующие технологии выделения технеция-99м

Кроме рассмотренных выше концентрирующих технологий экстракционного и сублимационного выделения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в ряде стран (Казахстан, Австралия, Китай и др.) рассматривается альтернативная возможность использования для этих целей, так называемых, гель-генераторов технеция-99м на основе сорбирующей матрицы окиси циркония, которая образуется путем смешивания раствора ПМН с раствором хлористого цирконила ( $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ) [106]. Получаемый гель, имеющий переменный состав:  $x(\text{ZrO})_2^+ \cdot y(^{99}\text{MoO}_4)^{2-} \cdot z(\text{H}_2\text{O})$  [107], отфильтровывают и заливают водой. Отделение  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  производят через сутки посредством перемешивания Zr-Mo геля с изотоническим раствором с последующим его отстаиванием или же путем



последовательного пропускания раствора через колонки с гелем и оксидом алюминия в сосуд-сборник. Следует подчеркнуть, из-за большой массы геля (30 г и более) генераторы данного типа имеют достаточно «размытый» элюационный профиль: выход  $^{99m}\text{Tc}$  в 20 мл составляет 34-65 %, а в 40 мл – 57-95 % [108], что препятствует получению препаратов с высокой объемной активностью. Несмотря на достаточно большую трудоемкость процесса подготовки гель-матрицы, генераторы данного типа довольно просты в эксплуатации и в перспективе на их основе могут быть созданы полностью автоматизированные установки, работающие на сырье с низкой удельной активностью [109]. Поэтому здесь практический интерес, с целью повышения объемной активности препарата  $^{99m}\text{Tc}$ , представляют методики его концентрирования после выделения из генератора на бифункциональных ионитах – хелатообразующих смолах на основе  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{FeOOH}$  и так далее [110].

В 1978 году патенты на использование нерастворимого геля молибдата циркония для производства  $^{99m}\text{Tc}$  из  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  получила Австралийская комиссия по атомной энергии. В этом же году аналогичные патенты получили Великобритания, Канада, США, ФРГ, Франция и Япония.

Еще одна возможность хроматографического отделения  $^{99}\text{Mo}$  от  $^{99m}\text{Tc}$  рассматривается в работах [111, 112], где используется многоколоночный генератор (MSIG). Здесь, в отличие от традиционной схемы, щелочной раствор полимолибдата пропускают через колонку, содержащую ионообменную смолу Dowex или ABEC-2000 (первичная разделительная колонка), на которой избирательно удерживается  $^{99m}\text{Tc}$ . После его смывают и пропускают через вторую защитную колонку с оксидом  $\text{Al}_2\text{O}_3$  для очистки от следовых количеств  $^{99}\text{Mo}$  и других посторонних примесей. За тем  $^{99m}\text{Tc}$  элюируют из колонки небольшим объемом 0,9 % раствора  $\text{NaCl}$ . В конечном итоге метод MSIG позволяет проводить селективное выделение  $^{99m}\text{Tc}$  из матричного раствора. При этом размер колонки и объем элюента практически не зависят от удельной активности материнского нуклида. Отдельно следует отметить, что состав смолы ABEC для проведения двухфазной экстракционной хроматографии разработан в США,

совместно Арагонской национальной лабораторией и Университетом Северного Иллинойса. Лицензией на технологию ее производства располагает фирма Eichrom Industries, Inc [113].

Наряду с рассмотренными концентрирующими методами разделения генераторной пары  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  в ряде работ [83-85] предлагается использовать для этих целей метод электрохимического селективного выделения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  из водного электролита, содержащего  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ . В соответствии с этим методом процесс выделения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  из смеси  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  в растворе NaOH реализуется в электрохимической ячейке под действием постоянного напряжения 5 В. При этом осаждение  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и его выделение из равновесной смеси с  $^{99}\text{Mo}$  проводят на платиновом катоде в течение 1 часа. После осуществляют его обратный перевод в физиологический раствор. С этой целью катод переносят в другую ячейку с 0,9 % раствором NaCl и проводят растворение  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  путем изменения полярности электрода. В качестве достоинств электрохимического метода подчеркивается возможность использования  $^{99}\text{Mo}$ , наработанного любым способом, а также получение высокой радиоактивной концентрации в сочетании с высокой чистотой препарата. Основным недостатком является большая - более 1 ч продолжительность получения препарата, что в сочетании с затратами времени на проведение последующего контроля его качества, делает практическое применение установки не совсем удобным.

Еще один, достаточно экзотичный способ отделения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  от  $^{99}\text{Mo}$ , основанный на использовании удерживающих жидких мембран (SLM), предлагается в работах [86, 88, 114]. В общем случае, это модифицированный вариант экстракционной хроматографии, при котором через поры инертных полупроницаемых мембран, пропитанных ионоселективными органическими экстрагентами, осуществляется селективный транспорт ионов металлов. В настоящее время для отделения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  изучен достаточно широкий спектр SLM, изготовленных на основе три-н-октиламин материала, 2-нитрофенилоктил эфира, краун-эфира и проч. Вместе с тем, практического применения эти технологии пока не получили.

### 1.3.4. Сорбционные генераторы технеция-99м

Сорбционные (хроматографические) генераторы технеция-99м представляют собой компактные мобильные устройства, которые могут быть безопасно транспортированы в медицинские учреждения, расположенные на достаточно большом удалении от мест их изготовления. На сегодняшний день генераторы сорбционного типа по объему выпуска и применения в мировой медицине занимают главенствующие позиции. В зависимости от активности адсорбированного в них  $^{99}\text{Mo}$ , срок их эксплуатации может составлять от 1-ой до 3-х недель. Не маловажным преимуществом таких установок является стабильный выход  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на уровне не ниже 80 %. Кроме того, для их эксплуатации не требуется высокая квалификация обслуживающего персонала, выполняющего все операции в соответствии с прилагаемой инструкцией и соблюдением правил радиационной безопасности [115].

Основой сорбционного генератора  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  является стеклянная хроматографическая колонка (генераторная колонка) заполненная сорбентом - оксидом алюминия, на который наносят  $^{99}\text{Mo}$ , как правило, продукт деления урана [107, 109]. К генераторной колонке подсоединены коммуникации для подачи (элюента) и отбора (элюата). Все это размещается в защитном контейнере для снижения радиационного воздействия на обслуживающий персонал. Последующее выделение (элюирование)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  из генератора в виде раствора натрия пертехнетата,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  осуществляют путем пропускания через колонку 0,9 % раствора NaCl (физиологического раствора).

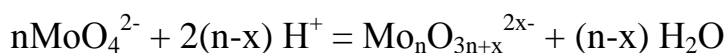
Рабочие характеристики сорбционных генераторов зависят от следующих основных факторов:

- конструктивных особенностей устройств;
- состава сорбируемой формы – раствора, содержащего  $^{99}\text{Mo}$ ;
- состава и структуры сорбента;
- предсорбционной подготовки сорбента;
- технологии элюирования.

В настоящее время разработано достаточно много конструкций сорбционных генераторов. Их основное отличие состоит, главным образом, в особенностях размещения и фиксации колонок в защитных упаковочных контейнерах (УКТ), а также в способах подачи растворов.

Для «зарядки» генераторов используют растворы  $^{99}\text{Mo}$  в виде координационных комплексов полимолибдатов (изополимолибдатов) одновалентных металлов (Me), для которых выполняется соотношение  $\text{Me}_2\text{O}/\text{MoO}_3 < 1$ . Количество молекул  $\text{MoO}_3$  в их составе может изменяться от 2 (димолибдат  $\text{Me}_2^I\text{Mo}_2\text{O}_7 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ) до 8 (октамолибдат  $\text{Me}_2^I\text{Mo}_8\text{O}_{25} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ) и более у парамолибдатов типа  $\text{Me}_{10}^I\text{Mo}_{12}\text{O}_{41} \cdot x\text{H}_2\text{O}$  [109]. В частности, в работе [116] отмечается возможность образования в кислых растворах молибдата в присутствии  $\text{H}_2\text{O}_2$  полимерных структур, включающих до 50 атомов молибдена. Это очень важно с точки зрения возможности нанесения на хроматографическую колонку генератора большой массы молибдена в случае его низкой удельной активности.

В водных растворах форма или степень «полимеризации» образующегося изополисоединения зависит от величины pH, которая также влияет на равновесное состояние различных полианионов в растворе [110]. Образование полианиона из  $\text{MoO}_4^{2-}$  в общем виде можно представить следующей схемой:



В области  $\text{pH} \geq 6,5$  устойчивы нормальные молибдаты  $\text{Me}_2\text{MoO}_4$ . При  $\text{pH} = 2-5,5$  образуются гексамолибдаты  $\text{Me}_2\text{Mo}_6\text{O}_{19} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , а в диапазоне  $\text{pH} 1,9 - 2,6$  метамолибдаты.

В ряде работ, в качестве сорбируемой формы, вместо полимолибдата предлагается использовать фосформолибдат -  $\{\text{H}_4[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6]\}^{3-}$ , что позволяет увеличить емкость сорбента (оксида алюминия) по молибдену в 6,7–7,2 раза при теоретическом увеличении в 8 раз [111]. В работе [112] фосформолибдат получают воздействием на полимолибдат 5 % раствором гидрофосфата натрия при нагревании в течение 15–20 мин.

В процессе развития генераторных технологий в качестве сорбента для  $^{99}\text{Mo}$  были испытаны диоксид марганца [113,114], водный оксид циркония [117], гидроокись титана [118], силикагель [119] и другие. В современных генераторах используют активированный оксид алюминия, состоящий из композиции кристаллического тригидроксида алюминия  $\text{Al}(\text{OH})_3$  и оксида алюминия ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) с содержанием молекул воды в кристаллогидрате от 1 до 0,1 [120].

Перед прокачкой раствора полимолибдата через генераторную колонку, как правило, проводится кислотная обработка оксида алюминия. С учетом его достаточно сложной химии и особенностей поведения, операция по подготовке сорбента перед нанесением полимолибдата является одной из важнейших стадий в технологии изготовления сорбционных генераторов. Как показала практика, сорбционная емкость оксида по молибдену зависит от его pH-формы. Это связано с тем, что оксид, выполняя роль щелочного буфера, активно влияет на исходную структуру наносимого полимолибдата и степень его полимеризации. Так, например, вследствие недостаточного «закисления» оксида возможно превращение исходных октаэдрических парамolibдат-анионов  $\text{Mo}_7\text{O}_{24}^{6-}$  в тетраэдральные анионы молибдата  $\text{MoO}_4^{2-}$ , в результате чего количество атомов молибдена в адсорбируемом анионе снижается в несколько раз. В условиях ограниченной сорбционной емкости оксида это может привести к неконтролируемому «проскоку» молибдена в элюат. Особенно это касается генераторов, изготовленных из активационного  $^{99}\text{Mo}$ , имеющего большое количество носителя.

Проблемы, связанные с десорбцией (элюированием)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  из сорбционных генераторов были рассмотрены в работах [121, 55]. В частности, в них отмечается проявление эффекта снижения выхода  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  при добавлении в колонку генератора неактивного молибдата, однако объяснений этому эффекту в источниках не дается. Вместе с тем, такая взаимосвязь представляет большой практический интерес с точки зрения возможности использования в генераторной технологии активационного  $^{99}\text{Mo}$  с большим количеством носителя. Вопросы влияния массы молибдена будут рассмотрены ниже. Еще одной причиной снижения выхода  $^{99\text{m}}\text{Tc}$

является его восстановление под действием радиолиза следовых количеств воды, остающейся в колонке после элюирования, что накладывает определенные ограничения на величину активности  $^{99}\text{Mo}$  при его нанесении на генераторную колонку. С целью снижения такого нежелательного эффекта в состав сорбента предлагается вводить добавки окислителей типа  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  или  $\text{CrO}_3$ . Известные технологии включают загрузку в колонку до 20–30 масс % твердого оксида  $\text{MnO}_2$  [122]. Однако введение в состав сорбента этого окислителя имеет и отрицательную сторону. Так в работе [123] отмечается, что с повышением активности  $^{99}\text{Mo}$  за счет радиолиза воды происходит образование перекиси водорода. При этом на оксиде марганца могут протекать следующие реакции:



Образующиеся в результате ионы марганца (II) переходят в элюат, значительно снижая его качество. Именно по этой причине, как считают авторы, серийные отечественные генераторы на основе «осколочного» молибдена не могут иметь активность по загружаемому  $^{99}\text{Mo}$  выше 0,5 Ки, в то время как зарубежные аналоги на основе «чистого» оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  сохраняют высокие эксплуатационные характеристики даже при их «зарядке» до 10 Ки.

На сегодняшний день известно достаточно много конструкций сорбционных генераторов технеция-99м, разработанных в России, Польше, Словении, Франции и других странах. Все известные технологические решения можно разделить по принципам подачи раствора полимолибдата и физиологического раствора на генераторные колонки, его дозирования, количеству задействованных коммуникаций, методов обеспечения стерильности получаемого препарата. Ниже приведена наиболее распространённая, обладающая высокой степенью надежности техническая схема подсоединения колонки генератора к входной и выходной коммуникациям (рис. 1.9) [124].

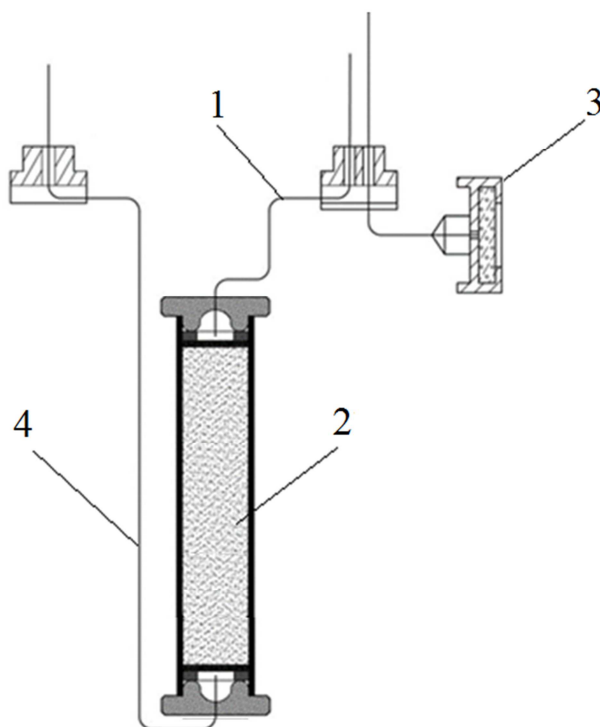


Рисунок 1.9 – Схема подключения коммуникаций к генераторной колонке:

1 – линия подачи элюента с воздушным фильтром 3; 2 – генераторная колонка с сорбентом; 4 – линия получения РФП (элюата)

Приведенная схема подсоединения генераторной колонки используется в отечественных генераторах типа ГТ-2М или ГТ-3 производства ГНЦ РФ ФЭИ, а также в генераторе технеция « $^{99m}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ», производимом в Томском политехническом университете из активационного  $^{99}\text{Mo}$ . Общая схема генератора ГТ-3 показана на рис. 1.10 [124]. В комплекте к генератору прилагается 20 флаконов, содержащих физиологический раствор для инъекций и 20 стерильных вакуумированных флаконов.

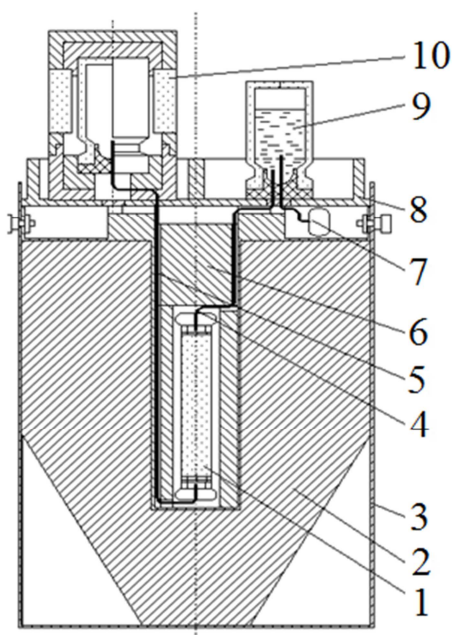


Рисунок 1.10 – Схема хроматографического генератора технеция-99м ГТ-3:  
 1 – колонка; 2 – радиационная защита; 3 – корпус генератора; 4 – линия элюента;  
 5– линия элюата; 6 – пробка защитная; 7 – фильтр; 8 – фланец генератора; 9 –  
 флякон с элюентом; 10 – защитный медицинский контейнер  
 с вакуумированным фляконом

Представленный на рисунке 1.10 генератор работает следующим образом: на линию элюента (4) накаливается флякон (9), содержащий физиологический раствор, а после на линию элюата (5) - вакуумированный флякон, предварительно помещенный в защитный медицинский контейнер (10). Под действием разрежения воздуха физиологический раствор из флякона (9) проходит через колонку и собирается в вакуумированном фляконе (10). После полного отбора, остаточным вакуумом осуществляется продувка сорбента и удаление из него избыточного количества физиологического раствора, наличие которого, как было отмечено, может вызвать образование продуктов радиолиза и, как следствие, восстановление  $^{99}\text{Tc(VII)}$  до более низкого валентного состояния и снижение его выхода.

Сборка всех комплектующих представленного генератора и его последующая «зарядка» раствором молибдата или полимолибдата проводится в асептических условиях, что позволяет получать стерильный препарат  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  после



пропускания через колонку стерильного физраствора без использования дополнительных стерилизующих систем.

Вместе с тем, некоторые производители генераторов используют дополнительную защиту для обеспечения стерильности получаемого препарата. Так, например, английская корпорация «GE Healthscare Ltd» применяет финишную фильтрующую стерилизацию элюата, используя с этой целью фильтрующие мембраны с диаметром пор 220 нм, установленные на воздушной коммуникации линии элюента и на выходе коммуникации линии элюата. Размещенные таким образом фильтрующие элементы позволяют получить стерильный раствор препарата и обеспечить подачу стерильного воздуха на продувку колонки (рис. 1.11).

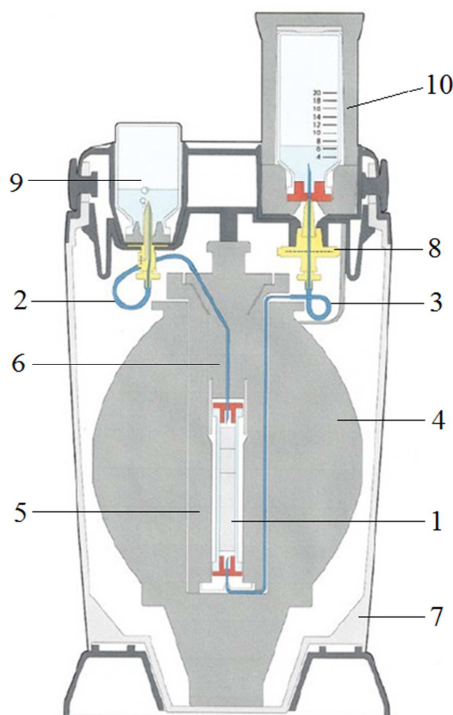


Рисунок 1.11 – Схема хроматографического  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генератора  
«GE Healthscare Ltd»

1 – колонка с сорбентом; 2 – линия элюента; 3 – линия элюата; 4 – радиационная защита; 5 – гильза; 6 – пробка (радиационная защита); 7 – корпус генератора; 8 – фильтр стерилизующий; 9 – флакон с элюентом; 10 – защитный медицинский контейнер с вакуумированным флаконом [125]

Конструкция генератора, подобная приведенной выше, разработана в ИЯФ АН РУз, г.Ташкент. Отличительной особенностью созданного здесь генератора ГТ-2 является то, что он оснащен дозирующим устройством, установленным на линии элюента. Это позволяет получать требуемый объем РФП для любой заданной активности  $^{99m}\text{Tc}$  (рис. 1.12).

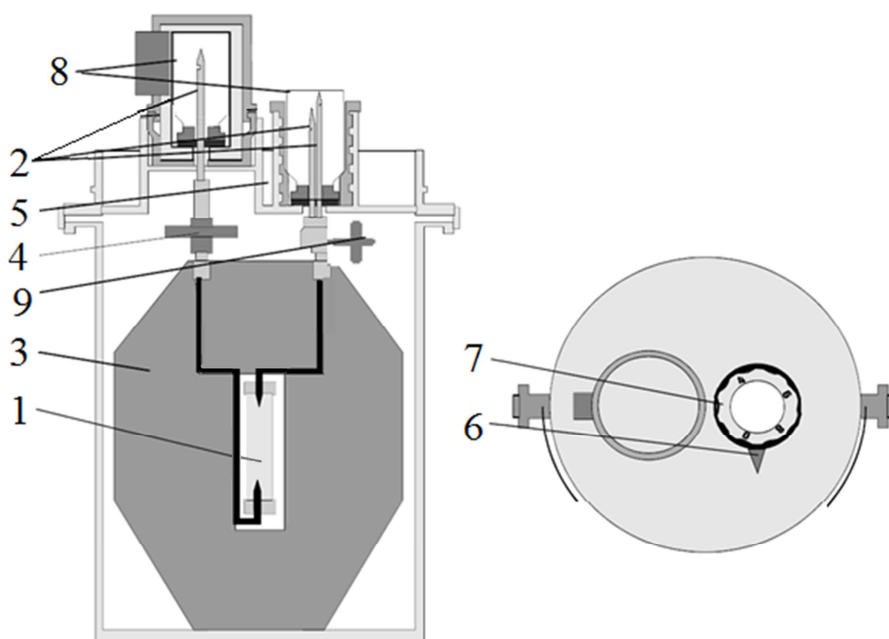


Рисунок 1.12 – Схема хроматографического  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  генератора ГТ-2.

1 – колонка с сорбентом; 2 – линии элюента/элюата; 3 – радиационная защита линии элюата; 4 – стерилизующий фильтр; 5 – регулятор объема; 6 – указатель; 7 – дозирующее устройство; 8 – флаконы с раствором элюента и вакуумированный; 9 – воздушный фильтр [126]

Максимальный объем физиологического раствора во флаконе с элюентом (8) составляет 15 мл. Для получения большей или меньшей объёмной активности препарата оператору необходимо указателем (6) установить дозирующее устройство (7) в соответствующее положение, наколоть флакон с физиологическим раствором и провести элюацию, используя вакуумированный флакон, предварительно установленный в защитный контейнер.

Приведенные выше генераторы технеция-99м имеют одинаковую компоновку узлов и относятся к двухигольчатым генераторам «сухого» типа. Такие системы в сочетании с методикой элюирования колонок в направлении сверху-вниз позволяют удалять из сорбента остатки раствора элюента и минимизировать, тем самым, вероятность эффекта радиоллиза, влияющего на радиохимическую чистоту получаемого препарата, которая должна быть на уровне 99–99,5 %.

Наряду с двухигольчатой компоновкой известны конструкции генераторов, имеющих одну элюационную иглу. Их эксплуатационные характеристики более удобны для эксплуатации, вследствие уменьшения количества манипуляций при получении РФП. Данный вид генераторов производится филиалом НИФХИ им. Л.Я. Карпова (г. Обнинск), его схема приведена на рисунке 1.13.

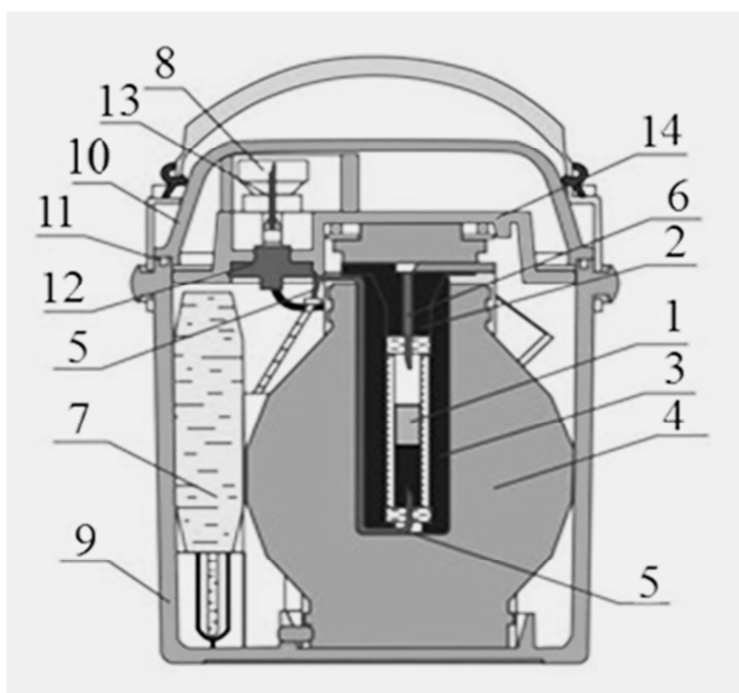


Рисунок 1.13 – Генератор технеция-99м ГТ-4К НИФХИ им. Л.Я. Карпова.

- 1 – колонка; 2 – пробка; 3 – гильза; 4 – контейнер защитный; 5 – линия элюента;  
 6 – элюационная игла; 7 – полимерный пакет с физраствором; 8 – флякон предохранительный; 9 – корпус генератора; 10 – крышка; 11 – кольцо уплотнительное; 12 – фильтр жидкостный; 13 – игла инъекционная;  
 14 – защитная крышка [127]

Генераторы данного типа не требуют использования двух флаконов, поскольку физиологический раствор поступает на хроматографическую колонку (1) из пакета (7), а не из отдельных флаконов, как в других генераторах. Наряду с удобством эксплуатации, такая компоновка генератора не обеспечивает полный вывод раствора элюента из колонки, следствием чего является радиолиз, снижающий, как уже было отмечено выше, качество препарата, особенно при больших перерывах в проведении элюирования генератора.

Как видно из схемы рис. 1.13, наполнение генераторной колонки (1) здесь является многослойным [127]. Состав слоев и схема их расположения представлена на рисунке 1.14.

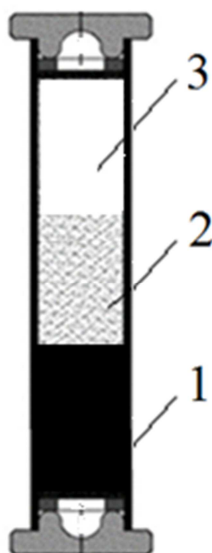


Рисунок 1.14 – Генераторная колонка ГТ-4К НИИ им. Л.Я. Карпова.

1 – слой силикагеля; 2 – слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в кислой форме;

3 – слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в щелочной форме

Слой 1, содержит силикагель ( $\text{SiO}_2$ ), модифицированный оксидом марганца (IV) с целью предотвращения процесса восстановления технеция-99м за счет радиолиза. Слой 2 содержит оксид алюминия в кислой форме и предназначен для улавливания следовых количеств молибдена. Слой 3 является катионообменным защитным слоем из карбоксилированного полиэтилена в Na-форме, предназначен для улавливания катионов  $\text{Mn}^{2+}$  [128].

Авторы отмечают сложность изготовления таких хроматографических колонок вследствие их многослойности и необходимости индивидуального приготовления каждого из слоев. Кроме того, иногда наблюдается проскок катионов  $Mn_2^+$  в элюат (1,5-3,0 мкг/мл), что может негативно влиять на процессы комплексообразования при приготовлении тех или иных РФП и, соответственно, снижать РХЧ препаратов. Отмечается также снижение величины выхода  $^{99m}Tc$  во второй половине срока эксплуатации генератора.

С учетом схемы рис.1.14, при проведении «зарядки» генератора, раствор молибдата пропускают через колонку в направлении снизу-вверх. При этом сорбция молибдена осуществляется только на первом слое модифицированного силикагеля ( $SiO_2$ ). Два последующих слоя являются слоями «безопасности» и предназначены только для улавливания следовых количеств молибдена и катионов марганца.

Приведенный выше генератор с одной элюирующей иглой является достаточно распространённой модификацией и в Европе. Например, французская компания «CIS biointernational» также производит генераторы технеция Tekcis, обладающие одной иглой, пакетом с физиологическим раствором и жидкостным клапаном, предотвращающим попадание физиологического раствора в генераторную колонку во время транспортировки до потребителя. Схема генератора представлена на рис. 1.15 [129]. На рис.1.16 приведена схема его хроматографической колонки.

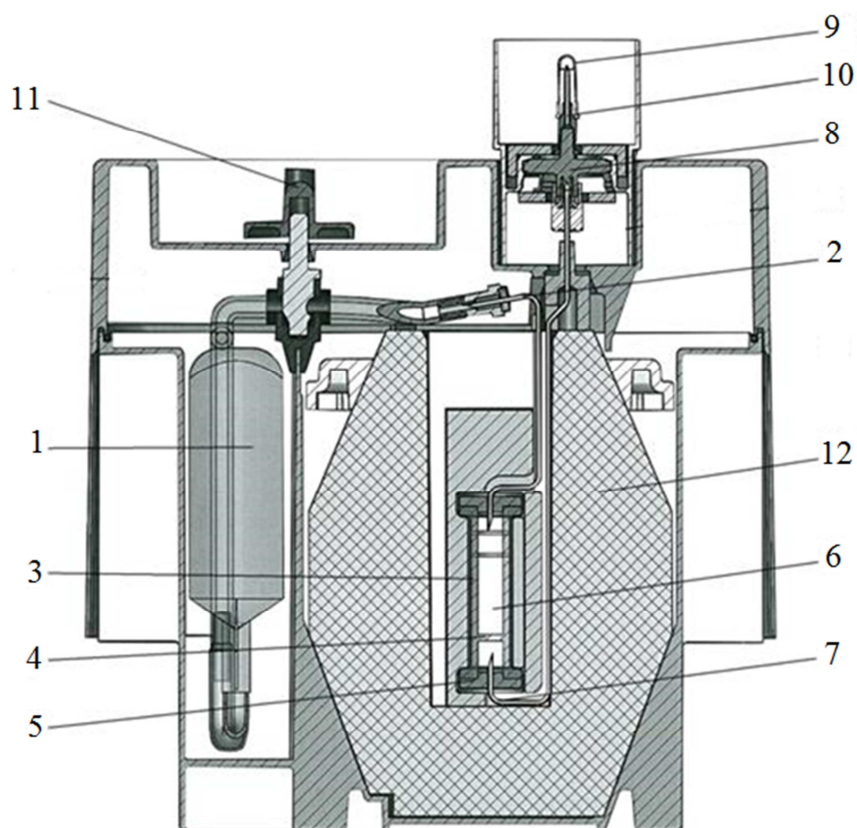


Рисунок 1.15 – конструкция генератора Teksis

1 – полимерный пакет с физиологическим раствором; 2 – коммуникация элюента; 3 – хроматографическая колонка; 4 – фильтр тефлоновый; 5 – пробка резиновая медицинская тип 1-1; 6 – слой сорбента  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; 7 – элюационная коммуникация; 8 – стерилизующий мембранный фильтр (220 нм); 9 – защитный колпачок; 10 – игла инъекционная сменная; 11 – предохранительный клапан транспортировочный; 12 – биологическая защита (свинец/оксид урана 238)

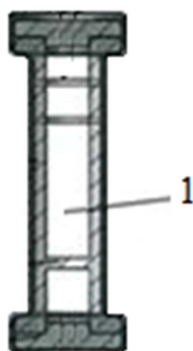


Рисунок 1.16 – Сорбционная колонка генератора Teksis

1 – хроматографический оксид  $\text{Al}_2\text{O}_3$  [130]

Используемая в приведенном генераторе сорбционная колонка имеет незначительные отличия по габаритным размерам от колонок рассмотренных выше генераторов, но в качестве сорбента в ней используется оксид алюминия без каких-либо дополнительных слоев других веществ. Использование в качестве сорбента только хроматографического оксида алюминия в количестве, достаточном для проведения надежной сорбции молибдена, позволяет получать технеций-99м высокой чистоты, и, соответственно, изготавливать высококачественные препараты.

Следует отметить, что «зарядка» всех описанных выше генераторов производится молибденом - продуктом деления урана-235. Удельная активность получаемого при этом  $^{99}\text{Mo}$  может достигать 1000 Ки/г и более. Поэтому для изготовления сорбционных генераторов технеция-99м из такого сырья используются хроматографические колонки небольших размеров, вмещающих порядка  $2,5\text{ см}^3$  оксида алюминия.

Ситуация резко усложняется при использовании  $^{99}\text{Mo}$ , получаемого на ядерных реакторах по безотходным реакциям  $(n,\gamma)$  из обогащенного молибдена-98 или же из обогащенного молибдена-100 на ускорителях заряженных частиц по реакциям  $(\gamma,n)$  и  $(n,2n)$ , где в облученных мишенях каждый образовавшийся нуклид  $^{99}\text{Mo}$  сопровождается примерно  $10^{-4}$ - $10^{-5}$  атомами стабильного молибдена. Поэтому, для изготовления генераторов технеция-99м с высокой активностью выделяемого  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - 18,5 ГБк (0,5 Ки) и более из такого сырья, необходимо использовать значительную массу молибдена порядка 200 мг против 5-10 мг «осколочного» молибдена. Вопросам изготовления сорбционных генераторов из активационного  $^{99}\text{Mo}$  посвящен следующий раздел работы.

#### **1.4 Технологические приемы изготовления сорбционных генераторов технеция-99м на основе активационного молибдена-99**

Активированный оксид алюминия, используемый в качестве сорбента для изготовления хроматографических генераторов технеция-99м, обладает

хорошими сорбционными характеристиками в сочетании с низкой токсичностью. Количество адсорбированного на нем молибдена определяется произведением его сорбционной емкости по молибдену на массу в колонке. Соответственно, использование в генераторной технологии активационного  $^{99}\text{Mo}$  с большим количеством неактивного молибдена-носителя, в отличие от  $^{99}\text{Mo}$  – продукта деления, потребует пропорционального увеличения массы сорбента в колонке, а, следовательно, и ее габаритов. Так, например, при изготовлении генераторов « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ» на реакторе ИРТ-Т Томского политехнического университета из  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  с активностью 8-10 Ки/г масса сорбента в колонках составляет около 8 г [131]. Для сравнения габаритов колонок, на рис. 1.17 представлен общий вид хроматографической колонки стандартных размеров для генератора ГТ-3 (ГНЦ РФ ФЭИ, г. Обнинск) и колонки, используемой для проведения адсорбции  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  в ТПУ.

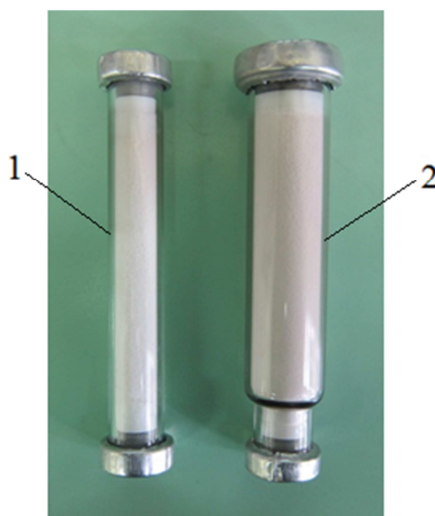


Рисунок 1.17 – Общий вид хроматографических колонок: 1 – стандартная, генератор ГТ-3; 2 – генератор « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ»

Колонка для проведения сорбции  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  в генераторе ТПУ имеет в 3 раза больший объем по сравнению со стандартной колонкой за счет большего диаметра. При этом сами по себе генераторы « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ» и ГТ-3 имеют идентичные габариты и конструкцию.



Для полного выделения  $^{99m}\text{Tc}$  из такой колонки требуется большее количество физиологического раствора, следствием чего является снижение объемной активности препарата. Сравнительные элюационные кривые колонки 1 и колонки 2, полученные путем пропускания через них 0,9 % раствора NaCl, показаны на рис. 1.18.

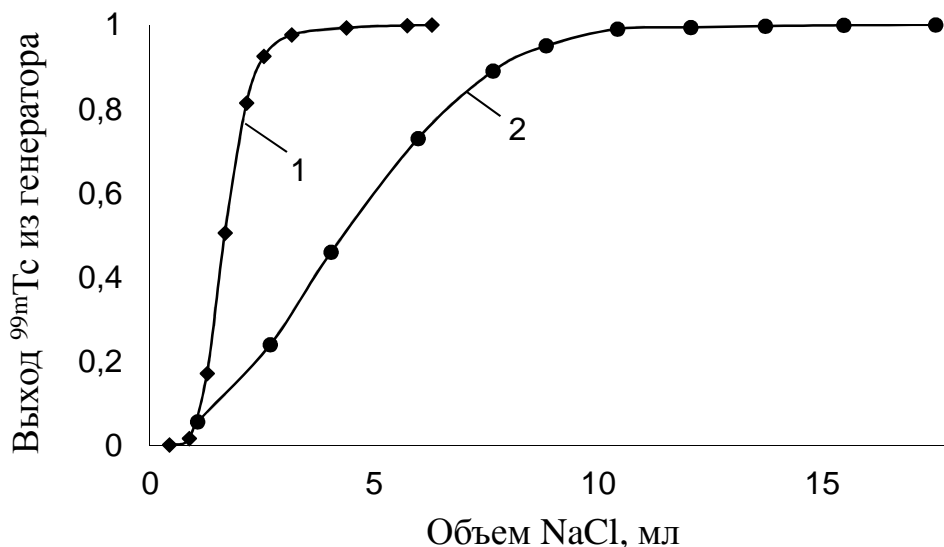


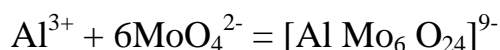
Рисунок 1.18 – Сравнительные элюационные кривые для генераторных колонок:

1 – стандартная, ГТ-3; 2 – генератор « $^{99m}\text{Tc}$ - ГТ –ТОМ

Представленные зависимости показывают, что из колонки стандартных размеров  $^{99m}\text{Tc}$  полностью вымывается 3-5 мл физраствора, а для выделения 90 % радионуклида из увеличенной колонки 2 требуется 8-9 мл, что почти в 2 раза больше.

Задача нанесения на генераторную колонку повышенной массы молибдена решается в основном за счет подбора подходящего активированного оксида и его подготовки к адсорбции. Как правило, такая подготовка заключается в обработке оксидов  $\text{Al}_2\text{O}_3$  различными кислотами, в результате чего происходит поверхностная активация сорбента с образованием активных центров адсорбции. При этом предполагается, что используемый для проведения адсорбции раствор

полимолибдата в кислой среде образует стабильные гетерополикомплексы с большим числом катионов, в том числе и с  $\text{Al}^{3+}$ :



Пределы устойчивости такого комплекса находятся в области pH 2–6. Константа его образования при pH 2,5 составляет около  $10^{19}$  и около  $10^5$  в насыщенном растворе NaCl [120].

С учетом особенностей поведения оксида алюминия, операция по подготовке этого сорбента перед нанесением полимолибдата является одной из важнейших стадий в технологии изготовления сорбционных генераторов. Так в работе [132] предлагается проводить кислотную обработку оксида 3М раствором HCl с последующей его отмывкой водой до pH 1,5–1,7. Напротив, в работе [133] оксиды закисляют в широком диапазоне pH: от 6 до 1. При этом для активации сорбента через колонку пропускают соляную или азотную кислоту с pH 1,6–1,7, а после - «фиксирующий» раствор уксусной кислоты или ацетата в пределах изменения pH от 2,8 до 7,0.

По технологии, предложенной Abrashkin S., Heller-Grossman L. et al. [121], нейтральный оксид алюминия (фирмы Fluka 507C) обрабатывают 1М и 0,1 М растворами соляной кислоты до величины pH=4. В другой работе [133] оксид алюминия перед загрузкой в колонки обрабатывают раствором соляной кислоты, а после отмывают водой до pH показателя промывных вод 3. Общим недостатком всех приведенных технологий является то, что они не гарантируют надлежащего связывания молибдена на поверхности активных центров сорбента в силу неопределенности конечного состояния оксида после его обработки кислотой.

Для предотвращения «проскока»  $^{99}\text{Mo}$  и его попадания в элюат  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в ряде работ предлагается использовать сэндвичевые структуры сорбентов. С этой целью Гуреевым Е.С. с сотрудниками [132] разработана конструкция сорбционной колонки с двумя последовательно расположенными слоями оксида алюминия: верхним - сорбционным, содержащим молибдат, и нижним - улавливающим. Рекомендовано соотношение масс этих слоев (1,5–1,7):1. Двухслойное устройство колонки предлагается также в работе [134]. Здесь с целью повышения

эффективности разделения используют слои с различной степенью закисления оксида алюминия. При этом первый слой оксида имеет рН 6, а второй – рН < 5,5.

Детальное исследование влияния кислотной обработки на сорбционные характеристики оксидов было проведено в НИИ ядерной физики Томского политехнического университета при разработке технологии изготовления сорбционных генераторов из активационного  $^{99}\text{Mo}$  [135]. Здесь на примере изучения реакции взаимодействия нейтрального и кислого оксидов алюминия с соляной кислотой были установлены области начала замедления и полного окончания реакции. На основании полученных результатов было высказано предположение, что в точке начала замедления в оксидах происходит образование некоторых активных центров адсорбции, максимальное количество которых достигается при полном их насыщении кислотой (прекращение реакции взаимодействия). Далее было проведено изучение закономерностей влияния кислотной обработки на изменение сорбционной емкости оксидов по молибдену. В результате было экспериментально доказано, что максимальный объем адсорбции молибдена достигается при предельном насыщении, сорбента, кислотой ( $v_{\text{Пр}}$ ). При более низких поглощенных количествах наблюдается экспоненциальное уменьшение адсорбции с последующим ее резким снижением. Элюирование генераторов с различным введенным в сорбент количеством кислоты показало, что по мере снижения массы кислоты от  $v_{\text{Пр}}$  до более низких значений, начинает наблюдаться «проскок» молибдена в элюат. С практической точки зрения, это позволяет прогнозировать количество кислоты, требуемое для проведения адсорбции заданной массы молибдена [16].

Большим преимуществом оксидов с максимальной кислотной обработкой является то, что они гарантируют устойчивую адсорбцию молибдена, снижающую вероятность его «проскока» в получаемый препарат. В тоже время, в качестве основного недостатка следует отметить, что в случае «зарядки» генератора небольшим количеством молибдена и неполного заполнения им всех активных центров оксида, наблюдается снижение выхода  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в заданном объеме пропущенного через колонку элюента. Возможной причиной такого эффекта

является «торможение»  $^{99m}\text{Tc}$  на незаполненных вакантных центрах. Все это, в конечном итоге, приводит к уменьшению объемной активности получаемого препарата. Исследования, проведенные в работе [136], показали, что для достижения величины выхода  $^{99m}\text{Tc}$  из генератора близкого к 100 %, степень заполнения колонок молибденом должна составлять не менее 85 %.

В соответствии с потребительскими стандартами в Российской Федерации производятся генераторы с номиналами активности: 7,4; 11,1 и 18,5 ГБк на установленную дату поставки с учетом предкалибровки на логистику 60 часов. Исходя из этого, расчетная масса активационного  $^{99}\text{Mo}$  -  $m_{\text{Mo}}$ , требуемого для изготовления генератора технеция-99м, может быть рассчитана используя соотношение:

$$A_{\text{Tc}} = B_{\text{Э}} \cdot 0,867 L \cdot m_{\text{Mo}}, \quad (1.12)$$

где:  $A_{\text{Tc}}$  – активность получаемого  $^{99m}\text{Tc}$  (номинал);  $B_{\text{Э}}$  – элюационный выход  $^{99m}\text{Tc}$  из генератора;  $L$  – удельная активность используемого  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ ; 0,867 – ядерно-физический выход  $^{99m}\text{Tc}$  в реакции  $\beta$ -распада  $^{99}\text{Mo}$ .

Использование для производства генераторов с малым номиналом предельно закисленного оксида потребует, с учетом необходимости 85 %-го заполнения его активных центров, нанесения на колонки завышенного по массе и по активности количества молибдена, превышающего расчетные значения  $m_{\text{Mo}}$  по уравнению (1.12), что снижает экономичность производства.

Альтернативным вариантом является использование для изготовления генераторов с низкими номиналами колонок с разными размерами, а, следовательно, и защитных контейнеров с измененной конструкцией и габаритами. Все это также связано с дополнительными расходами и не технологично, поскольку возникает необходимость в регулировании скорости подачи растворов при «зарядке» колонок разных размеров, объемов пропускаемых через них промывных вод и прочее. Возможен и третий путь – использовать для производства генераторов с различными номиналами оксидов с разной кислотной обработкой или же оксидов с различной сорбционной емкостью

по молибдену. Такие исследования были проведены в работе [137]. Здесь на оксидах алюминия (нейтральный и кислый, 90 активированный для колоночной хроматографии 0,063-0,200 мм фирмы «Merck», Германия) показано, что зависимости изменения выхода  $^{99m}\text{Tc}$  от адсорбированной массы молибдена и количества поглощенной оксидами кислоты в общем случае могут быть представлены в виде:

$$B_{\text{э}} = B_{\text{пр}} + k(\nu_{\text{HCl}} - \nu_{\text{O}}) \left( \ln \frac{m_{\text{Mo}}}{m_{\text{пр}}} \right), \quad (1.13)$$

где  $B_{\text{пр}}$  – предельная величина выхода  $^{99m}\text{Tc}$  при элюировании генератора заданным объемом физраствора;  $k$  – некоторый коэффициент пропорциональности;  $\nu_{\text{HCl}}$  и  $\nu_{\text{O}}$  – поглощенное оксидом алюминия количество кислоты и точка начала замедления ее поглощения, соответственно;  $m_{\text{пр}}$  – предельное значение адсорбированной массы молибдена. Знание этой зависимости для любого конкретно выбранного оксида алюминия позволяет проводить начальные расчеты, требуемой для изготовления генераторов с заданным номиналом и выходом  $^{99m}\text{Tc}$ , массы молибдена  $m_{\text{Mo}}$ , при заданных условиях его кислотной обработки. Поэтому перед использованием оксидов в серийном производстве генераторов предварительно проводят их тестирование и определение параметров  $k$ ,  $\nu_{\text{O}}$  и  $m_{\text{пр}}$  для получения зависимости (1.13) в аналитическом виде. В этой связи, на первом этапе определяют область «насыщения» оксида кислотой для нахождения точки начала замедления поглощения оксидом кислоты  $\nu_{\text{O}}$  и ее предельное количество  $\nu_{\text{пр}}$ . На втором этапе оксид алюминия обрабатывают установленным предельным количеством кислоты, готовят из него опытную серию колонок и, соответственно, генераторов и проводят их «зарядку» различным количеством молибдена ( $m_{\text{Mo}}$ ). За тем по результатам элюирования приготовленных генераторов определяют величину выхода  $^{99m}\text{Tc}$  в заданном объеме элюента и по этим данным строят зависимости изменения выхода от адсорбированной массы молибдена. Эти зависимости имеют вид:

$$B_3 = A + B \ln m_{Mo},$$

где  $A$  и  $B$  – некоторые постоянные. При этом параметр  $B$  численно равен произведению  $k (v_{HCl} - v_O)$  в уравнении (1.13). Отсюда, с учетом установленных на первом этапе значений  $v_{HCl}$  и  $v_O$ , можно определить величину коэффициента  $k$  в исходном уравнении (1.13). Далее, полагая, что величина максимального выхода  $^{99m}\text{Tc}$  должна находиться в пределах 0,91 – 0,92, проводят последующие расчеты адсорбированной массы молибдена и количества кислоты для обработки оксидов алюминия, требуемых для изготовления генераторов с заданным номиналом.

В результате проведенных исследований в работе сделан вывод, что для изготовления генераторов с разными номиналами по выделяемому  $^{99m}\text{Tc}$  более целесообразно использовать два оксида алюминия: для малых номиналов использовать оксид с малой сорбционной емкостью по молибдену (нейтральный, 90 активированный), а для высокоактивных – оксид с более высокой сорбционной емкостью (кислый, 90 активированный).

Таким образом, из представленного анализа технологических приемов и методик, используемых для изготовления сорбционных генераторов из активационного  $^{98}\text{Mo}$  с большим количеством неактивного молибдена-носителя, можно сделать следующие выводы. Основные проблемы производства связаны с необходимостью проведения различной предсорбционной подготовки оксидов алюминия для изготовления генераторов с различными номиналами и невозможностью использования оксида с одной и той же кислотной обработкой для получения высокого выхода  $^{99m}\text{Tc}$  из генераторных колонок с различной адсорбированной на них массой молибдена.

Вторая проблема связана с отсутствием методик проведения «зарядки» генераторов, обеспечивающих минимальные размеры генераторной колонки при заданной массе и удельной активности активационного  $^{99}\text{Mo}$ .

Во всех рассмотренных выше генераторах «зарядка» хроматографических колонок раствором  $^{99}\text{Mo}$  и последующее элюирование из них технеция- $^{99m}\text{Tc}$

физиологическим раствором проводится путем пропускания через эти колонки растворов в одном и том же направлении.

С учетом установленного влияния на величину элюационного выхода технеция-99м степени заполнения сорбента молибденом и его распределения в колонке, для решения всех указанных проблем, в отличие от всех известных технологий, в настоящей работе предлагается проводить «зарядку» генераторных колонок раствором молибдена-99 в направлении снизу-вверх при последующем элюировании технеция-99м в обратном направлении. Это позволит приблизить слой с адсорбированным молибденом ближе к выходу колонки с одновременным заполнением в этой области активных центров оксида, снижающих величину элюационного выхода технеция-99м. Для реализации такой технологии необходимо было определить условия подготовки оксидов к проведению адсорбции молибдена, защищающих от попадания его следовых количеств в элюат. Определить объемы и концентрации адсорбируемых растворов полимолибдата, требуемых для изготовления генераторов с заданными номиналами. Оценить влияние адсорбированной массы молибдена на величину выхода технеция-99м. Одновременно с этим получить доказательства соответствия качества получаемого препарата всем нормативным показателям. Все сказанное и определило цели и задачи настоящей работы.

### 1.5. Выводы по главе

1. Из большого разнообразия известных радионуклидов наибольшее значение для медицинской диагностики имеет  $^{99m}\text{Tc}$ , дочерний продукт  $\beta$ -распада  $^{99}\text{Mo}$ , который, благодаря своим ядерно-физическим характеристикам: короткому периоду полураспада 6,02 ч и «мягкой» энергии гамма-излучения 0,1405 МэВ используется для диагностики различных заболеваний человека с помощью широко распространенных в России и в мире ОФЭКТ-томографов. При этом  $^{99m}\text{Tc}$  обеспечивает в 100 раз меньшую дозовую нагрузку на исследуемые органы и ткани по сравнению с любыми видами рентгеновских и рентген контрастных

обследований. Кроме того, химические свойства  $^{99m}\text{Tc}$  позволяют получать различные биологически активные комплексные соединения для проведения диагностических тестов органов и тканей.

2. Основная наработка  $^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью осуществляется на ядерных реакторах по реакции деления урана-235 –  $^{235}\text{U}(n,f)$  с использованием мишеней высокообогащенного ( $>90\%$ )  $^{235}\text{U}$ . При этом наряду с целевым  $^{99}\text{Mo}$  (выход 6,1 %) образуется более 20 долгоживущих сопутствующих радионуклидов, требующих последующей переработки и утилизации. Альтернативная возможность безотходного получения  $^{99}\text{Mo}$  может быть реализована на ядерных реакторах по реакции  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  путем облучения нейтронами обогащенного молибдена-98 или молибдена природного состава, а также на ускорителях заряженных частиц из молибдена-100 по реакциям  $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$  и  $^{100}\text{Mo}(p,pn)^{99}\text{Mo}$ . Основной их недостаток – низкая удельная активность нарабатываемого  $^{99}\text{Mo}$ . Использование такого сырья для получения  $^{99m}\text{Tc}$  с высокой объемной активностью требует применения концентрирующих генераторных технологий, таких как сублимационные, гель-генераторы, экстракционные и другие, а в случае изготовления хроматографических генераторов – нанесения на их колонки большой массы активированного молибдена.

3. На сегодняшний день в медицинских учреждениях для получения препаратов  $^{99m}\text{Tc}$  чаще всего используются хроматографические генераторы, что обусловлено удобством их эксплуатации и возможностью транспортировки на большие расстояния от места производства, различными видами транспорта.

4. Изучение конструкций различных марок сорбционных генераторов позволяет сформулировать ряд их основных особенностей:

- основой генераторов, изготавливаемых из  $(n,f)^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью (400 Ки/г и более) являются небольшие стеклянные колонки, вмещающие 2-2,5 г сорбента – оксида алюминия;
- с учетом возможности пропускания через генераторы после их элюирования воздуха с целью удаления из колонок остатков физраствора,



генераторы можно условно разделить на 2 типа: «мокрые» и «сухие». Генераторы мокрого типа представляют собой конструкции с одной элюационной иглой, что создает определенные удобства при их эксплуатации. Наряду с этим, в мокрых колонках происходит радиоллиз воды, следствием чего является восстановление  $^{99m}\text{Tc}$ , снижение его выхода из генератора, а также снижение РХЧ получаемого препарата. Генераторы сухого типа имеют по две иглы и для их эксплуатации используются одновременно 2 флакона: один с физраствором, второй вакуумированный флакон с избыточным разрежением воздуха для просушивания колонки после элюирования;

- в некоторых конструкциях генераторов «сухого» типа имеются дозирующие устройства с разной системой регулировки на линии элюента, что позволяет контролировать необходимый объем раствора для проведения элюирования  $^{99m}\text{Tc}$ .

5. Основным отличием генераторов, изготавливаемых на основе активационного  $^{99}\text{Mo}$ , содержащего большое количество неактивного носителя, состоит в использовании хроматографических колонок с увеличенными в 2,5-3 раза габаритами и общим объемом сорбента 8-10 см<sup>3</sup>. Следствием этого является увеличенный элюационный профиль выделения  $^{99m}\text{Tc}$  и, соответственно, снижение объемной активности препарата. Кроме того, на величину выхода  $^{99m}\text{Tc}$  влияет степень заполнения колонки  $^{99}\text{Mo}$  и его распределение в ее объеме. В случае неполного заполнения колонки, избыточные активные центры сорбента оказывают тормозящее действие на выделяемый  $^{99m}\text{Tc}$ . Для их компенсации требуется введение в колонку избыточной массы  $^{99}\text{Mo}$ .

6. Исходя из представленного анализа, следует отметить, что во всех рассмотренных генераторных системах направление движения жидкостей через колонки при их «зарядке» молибденом и последующем элюировании дочернего  $^{99m}\text{Tc}$  совпадает, что, с учетом присутствия буферного слоя оксида алюминия, позволяет защитить получаемый препарат от пророска  $^{99}\text{Mo}$ . В отличие от такой технологической схемы, в работе для снижения эффекта влияния на выход  $^{99m}\text{Tc}$  массы адсорбированного молибдена и уменьшения габаритов генераторных

колонок, предлагается проводить их «зарядку» в направлении снизу-вверх, а последующее элюирование  $^{99m}\text{Tc}$  в противоположном направлении – сверху-вниз. Данная схема «зарядки» генератора позволит расположить основную массу адсорбированного  $^{99}\text{Mo}$  ближе к выходу из колонки, снизить количество вакантных активных центров в этой области и, за счет этого, добиться постоянного выхода  $^{99m}\text{Tc}$  на уровне 85-90 % для любой массы загруженного в колонку  $^{99}\text{Mo}$ . Реализация такой технологии связана с решением задач подготовки оксидов к проведению устойчивой адсорбции заданных количеств молибдена, препятствующих его попаданию в элюат, и получению доказательств соответствия качества выделяемого из генератора препарата всем нормативным требованиям.

На сегодняшний день таких исследований в России и в мире не проводилось. Разработка и внедрение такой технологии откроет широкие перспективы для изготовления малогабаритных сорбционных генераторов технеция-99м на основе активационного  $^{99}\text{Mo}$ , который может нарабатываться на среднепоточных исследовательских ядерных реакторах и ускорителях заряженных частиц, достаточно широко распространенных во многих странах.

## Глава 2 Материалы и методы, используемые в исследовании

### 2.1. Характеристика используемых веществ материалов и оборудования

В ходе экспериментальных исследований были использованы различные вещества, материалы и реагенты, приведенные в таблице 2.1. В таблице 2.2 представлено оборудование, применяемое в работе для проведения радиометрических измерений и аналитического контроля качества и состава элюатов технеция-99м.

Таблица 2.1 – Характеристики используемых веществ и материалов

п/п	Наименование	ГОСТ, ТУ, страна, фирма	Квалификация или сортность
1	2	3	4
1	Молибдена (VI) оксид, обогащенный по изотопу $^{98}\text{Mo}$	ТУ 6-09-4471-77, № 53/2825 (ОАО «ПО «ЭХЗ», г. Зеленоград)	Степень обогащения 98,60 %
2	Алюминия оксид, нейтральный, для колоночной хроматографии 0,063-0,200 мм	«Merck», Германия	Ч
3	Алюминия оксид, кислый, для колоночной хроматографии 0,063-0,200 мм	«Merck», Германия	Ч
4	Раствор натрия хлорида 0,9 % для инъекций	ФС 42-2572-95	Фарм. 8-10 г/л
5	Натрий гидроксид (едкий)	ГОСТ 4328-77	ЧДА 98,0 %
6	Кислота соляная	ГОСТ 3118-77	ХЧ 0,1 М, 2 М, 0,055М
7	Этиловый спирт	ГОСТ Р 51652-2000	«Высшей очистки», 96 %

Продолжение таблицы 2.1

8	Перекись водорода	ТУ 2123-002-57856778-2004	ОСЧ 30-40 %
9	Ацетон	ГОСТ 2603-79	ОСЧ
10	Вода для инъекций	ФС 42-2620-97	
11	Пластины для хроматографии, силикагель, СТХ-1А на алюминиевой подложке	ТУ 4215-002-43636866-2007	Марка ПТСХ-АФ-А-УФ
12	Медицинские фильтры из фторопласта-4	ТУ 95-328-85	
13	Флаконы для лекарственных средств 5, 10, 20 мл	ТУ 9461-010-00480514-99	НС-3
14	Пробки резиновые для медицинских флаконов	ТУ 9398-001-31316292-2007	Тип 1-1
15	Алюминиевые колпачки для укупоривания медицинских флаконов	ГОСТ Р 51314-99	Тип 4 К2-14
16	Липкая лента	ГОСТ 20477-86	Scotch®
17	Мембранные фильтры	ТУ 9471-001-00212038-00	Тип ФМ АЦ-0,2

Таблица 2.2 – Аналитическое и радиометрическое оборудование

№ п/п	Наименование	ГОСТ, ТУ, страна, фирма	Примечание
1	2	3	4
1	Гамма спектрометр CANBERRA с Ge-Ga детектором	США	
2	Термостойлик для ТСХ с подогревом	«Lenchrom», Россия	Максимальная температура не более 80°C
3	Дистиллятор лабораторный GFL-2108	Германия	Выход 50 л/час
4	Электронные аналитические весы RADWAG WAS 220/с/2	«Radwag», Польша	До 200 г
5	pH-метр/иономер S220 SevenCompact	«Mettler-Toledo», Швейцария	Относительная погрешность pH $\pm 0,002$
6	Эмиссионный спектрометр параллельного действия с ИСП Shimadzu ICPE-9000	Япония	CCD - детектор
7	Сушильно-стерилизационный шкаф ШСС-80	Россия	Максимальная температура не более 280° С
8	Уплотнитель вибрационный «Thyr-2»	Германия	
9	Стерилизатор HVA-85	«Hirayama», Япония	
10	Радиометр активности радионуклидов для ТСХ «ГаммаСкан-01А»	ООО «НТЦ Амплитуда», Россия	Регистрируемая активность 10 кБк ÷ 1 МБк
11	Полуавтомат для закатки алюминиевых колпачков на флаконах ПЗФ Изотерм	«Изотерм», Россия	Произво-ность 1000 – 1200 шт./час

Продолжение таблицы 2.2

12	Радиометр «Дозкалибратор» РИС-А1	ООО «НТЦ Амплитуда», Россия	Диапазоны 1 кБк ÷ 40 ГБк
13	Секундомер механический СОПпр-2а-3-000	Россия	
14	Камера хроматографическая, прессованная (стекло) 19x24,6x11 см	Россия	Прозрачная с притертой крышкой
15	Муфельная печь Nabertem LV 9/11	Германия	Максимальная температура 1100 °С

## 2.2. Методика подготовки сорбента для проведения адсорбции молибдена

В качестве сорбента в работе использовались хроматографические оксиды алюминия компании «Merck». Предварительная подготовка сорбентов перед нанесением на них молибдена из растворов полимолибдата натрия включает в себя три этапа:

- 1) удаление мелкодисперсной фракции с последующей сушкой сорбентов в сушильном шкафу;
- 2) обработка сорбента раствором кислоты с заданным объемом и концентрацией с целью активации на его поверхности центров адсорбции с одновременным контролем времени взаимодействия оксида с кислотой;
- 3) высушивание сорбента в сушильном шкафу.

Первичная обработка сорбента водой проводится с целью удаления мелких частиц оксида алюминия, которые могут попасть в элюат, а также для снижения гидравлического сопротивления при работе генератора. Для этого навеску  $\text{Al}_2\text{O}_3 \sim 200 \div 300$  г помещают в цилиндр с притертой пробкой и вносят в него четырехкратный объем воды для инъекций. Цилиндр закрывают пробкой и проводят перемешивание смеси. После осаждения крупной фракции промывную воду с содержащимися в ней мелкими частицами сорбента сливают. Операцию

повторяют до момента прекращения визуальной фиксации мелких частиц сорбента. Затем «отмученный» оксид алюминия переносят в открытую емкость и сушат в сушильном шкафу при температуре 110 – 120 °С. В процессе просушивания проводится измерение веса оксида. Сушка считается завершенной при достижении стабильного веса оксида в течение 3 измерений. После сорбент помещают в емкость с притертой пробкой.

На второй стадии подготовки, отмученный и высушенный оксид алюминия помещают в химический стакан вместимостью 1000 мл и вводят туда требуемые объем и массу соляной кислоты, предварительно установленные по ниже приведенной методике определения областей насыщения оксида алюминия соляной кислотой.

Контроль за процессом кислотной обработки оксида проводят потенциометрическим методом при постоянном перемешивании смеси. При достижении значения  $pH=3$  раствор над оксидом осторожно удаляют, а оксид переносят в открытую ёмкость и сушат в шкафу при температуре 120 °С.

### **2.3. Методика сборки хроматографических колонок и их установка в генератор технеция-99м**

В комплект хроматографической колонки входит: стеклянная колонка с узкой нижней частью, кольца из фторопласта медицинского Ø 8 и 13 мм, фильтры из медицинского фетра Ø 8 и 13 мм, резиновые пробки и алюминиевые колпачки.

После подготовки всех комплектующих, сборку колонок проводят в следующем порядке:

- 1) в узкое горло колонки вставляют пробку, сверху надевают алюминиевый колпачок и завальцовывают;
- 2) в зауженную часть изнутри помещают фторопластовое кольцо Ø 8мм;
- 3) сверху на кольцо устанавливают два фильтра из фетра медицинского того же диаметра, толщиной 2 мм;

- 4) в колонку вносят навеску активированного оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , приготовленного по пункту 2.2 диссертационного исследования, массой около 8 г;
- 5) колонку размещают в ячейку установки для встряхивания и проводят уплотнение оксида в течение 10 секунд;
- 6) сверху над оксидом помещают фильтр из фетра медицинского  $\varnothing 13$  мм и толщиной 1 мм;
- 7) над фильтром размещают фторопластовое кольцо с тем же диаметром;
- 8) колонку сверху укупоривают резиновой пробкой, надевают алюминиевый колпачок и завальцовывают.

Определение точной массы оксида алюминия в колонке проводят ее взвешиванием до и после загрузки оксида. После окончания сборки, колонки заворачивают в пергаментную бумагу и стерилизуют в паровом автоклаве ГК-10-1 при температуре  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин. Схема хроматографической колонки и ее внешний вид в сборе с коммуникациями приведены на рис. 2.1 и рис. 2.2.

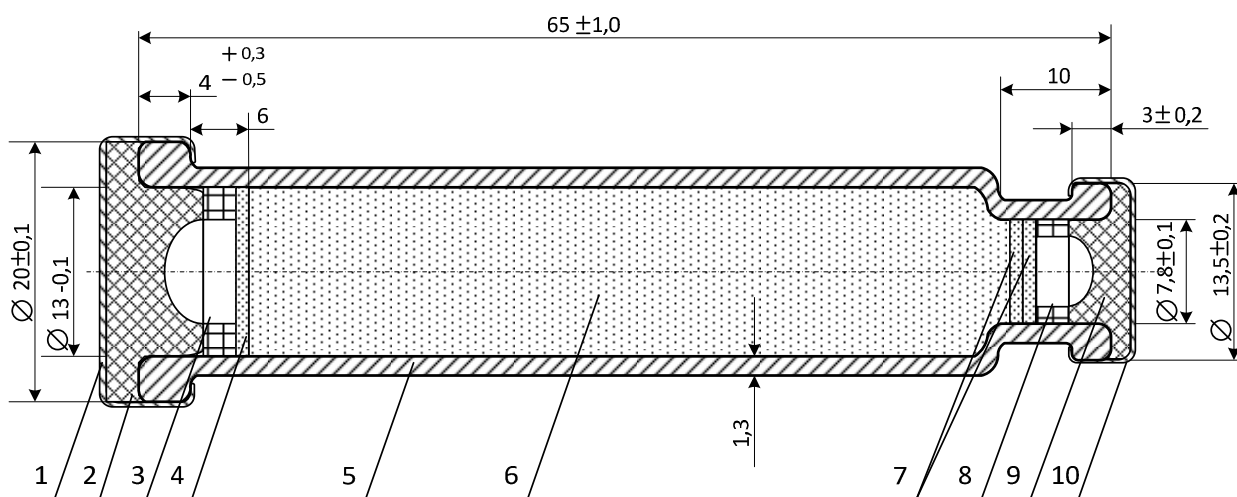


Рисунок 2.1 – Схема хроматографической колонки: 1 – алюминиевый колпачок Тип К2-20; 2 – пробка медицинская, тип 4; 3 – кольцо фторопластовое  $\varnothing 12,9$  мм; 4 – диск из фетра медицинского  $\varnothing 13,5$  мм; 5 – корпус колонки; 6 – уплотненный сорбент; 7 – диск из фетра медицинского  $\varnothing 8$  мм; 8 – кольцо фторопластовое  $\varnothing 8$  мм; 9 – пробка медицинская, тип 4 инсулиновая; 10 – алюминиевый колпачок Тип К2-14





Рисунок 2.2 – Внешний вид хроматографических колонки  
в сборе с коммуникациями

После стерилизации колонки поочередно вынимают из пергамента и помещают в свинцовые вкладыши для установки в корпус генератора. При этом сквозь резиновые пробки накалывают входные и выходные коммуникации.

#### **2.4. Методика приготовления исходных компонентов и растворов**

Для проведения исследований готовят следующие растворы.

***Растворы для проведения кислотной обработки сорбента.***

*Раствор 0,05M соляной кислоты:*

В колбу вместимостью 100 мл вносят 0,43 мл концентрированной (36 %) соляной кислоты (плотность 1,189 г/мл), объем доводят до метки кипяченой дистиллированной водой.

***Растворы для приготовления полимолибдата натрия.***

*Раствор 1M HCl:*

В колбу вместимостью 100 мл вносят 9,1 мл концентрированной (36 %) соляной кислоты (плотность 1,176 г/мл). Объем доводят до метки кипяченой дистиллированной водой.

Раствор 5M NaOH:

В колбу вместимостью 100 мл вносят 20 г сухого NaOH, объем доводят до метки кипяченой дистиллированной водой.

**Приготовление растворов для проведения технологической промывки и элюации генераторов технеция-99м:**

Вода очищенная для инъекций: получают, используя бидистиллятор лабораторный GFL-2108.

0,9 % раствор натрия хлорида: в мерную колбу вместимостью 1000 мл вносят навеску натрия хлорида массой 9 г, растворяют в небольшом количестве дистиллированной воды, после полного растворения доводят объем раствора до метки и тщательно перемешивают. Точную концентрацию устанавливают с помощью потенциометрического титрования.

**2.5 Методика предварительного определения областей насыщения оксидов алюминия при их обработке раствором соляной кислоты**

Для предварительного определения области насыщения выбранных оксидов алюминия соляной кислотой была использована методика, представленная в работе [137]. Суть методики заключается в следующем: точную навеску подготовленного на первом этапе оксида алюминия (пункт 2.5 второй главы диссертационного исследования), помещают в хроматографическую колонку, собранную по методике пункта 2.3 второй главы диссертационного исследования. Далее для определения степени насыщения оксида соляной кислотой через подготовленную колонку с оксидом алюминия пропускали порциями по 5 - 6 мл раствор соляной кислоты с концентрацией  $C_{HCl}=0,05$  моль/л, приготовленный по методике пункта 2.4 второй главы диссертационного исследования. Каждую пропущенную порцию собирали в отдельный флакон объемом 10 см<sup>3</sup>. После с помощью градуированной пипетки на 10 мл определяли точной объем пропущенного раствора. Значение pH каждой порции кислоты определяли потенциометрическим методом. Процесс

проводили до тех пор, пока значение рН раствора на выходе из колонки не принимало постоянное значение.

Далее, основываясь на полученных экспериментальных данных, проводили расчет введенного и поглощенного количества кислоты, используя следующие соотношения [137]:

$$v_B = \frac{V_i C_0}{m_{ox}},$$

где  $V_i$  – объем  $i$ -й порции раствора HCl с исходной концентрацией  $C_0 = 0,05$  М;  $m_{OX}$  – масса оксида алюминия в колонке.

Оценку поглощенного оксидом количества кислоты проводили по формуле:

$$v_{II} = \frac{V_i (C_0 - C_{pH})}{m_{ox}},$$

Где  $C_{pH}$  – концентрация HCl в растворе, прошедшем через колонку;  $m_{OX}$  – масса оксида алюминия в колонке. Полученные экспериментальные и расчетные данные заносили в табл. 2.3 имеющую следующий вид:

Таблица 2.3 – Сводная таблица экспериментальных данных

$V_{HCl}$ , мл	Введенное кол-во $V_{HCl}$ , мл	рН	Введенное кол-во HCl, $(v_B) \cdot 10^{-4}$ , моль/г	Поглощенное кол-во HCl, $(v_{II}) \cdot 10^{-4}$ , моль/г	$(v_B - v_{II}) \cdot 10^{-4}$ , моль/г

Исходя из этих данных строили графики в координатах: введенное количество соляной кислоты,  $(v_B) \cdot 10^{-4}$ , моль/г – поглощенное количество соляной кислоты,  $(v_{II}) \cdot 10^{-4}$ , моль/г. По графику определяли области насыщения оксидов соляной кислотой в пределах от  $v_0$  до  $v_{Pr}$ , где  $v_0$  – точка начала замедления поглощения соляной кислоты, а  $v_{Pr}$  – точка полного прекращения поглощения кислоты. Отсюда определяли зоны максимального насыщения оксида кислотой и, соответственно, требуемую массу, а также объем кислоты для приготовления сорбента с заданной кислотной обработкой.

## **2.6. Методика подготовки мишени из оксида молибдена-98 к облучению в ядерном реакторе**

Облучение молибденовых мишеней проводят в специально подготовленных ампулах из кварцевого стекла высотой 150 мм и диаметром 20 мм. Обогащенный оксид молибдена  $\text{MoO}_3$  предварительно прокаливают в муфельной печи в течение 1 часа при температуре 600–650 °С для удаления остаточной влаги и органических примесей (8-оксихинолина). Затем требуемое количество оксида (точную навеску) вносят в ампулу, после добавляют в нее воду (примерно 1/3 от объема навески) и полученную вязкую массу наносят на внутреннюю поверхность ампулы, на высоту до 50 мм. После подсушивания оксида на электрической плитке, для его фиксации на стенке пробирки, всю ампулу прокаливали в муфельной печи в течение 1 часа при температуре 600 °С. После охлаждения до комнатной температуры, ампулу помещали в алюминиевый пенал и закрывали крышкой с последующей герметизацией сварным швом.

Подготовленную мишень на проволочной подвеске загружают в центральный вертикальный канал реактора ИРТ-Т и проводят ее облучение на мощности аппарата 6 МВт в течение времени (98 - 100 часов), необходимого для наработки заданной удельной активности  $^{99}\text{Mo}$ . По окончании облучения мишень выдерживали в течение 1 часа и с помощью дистанционных устройств перегружают в горячую камеру, где производят ее вскрытие.

## **2.7. Приготовление растворов полимолибдата натрия для проведения «зарядки» хроматографических колонок**

### **2.7.1. Растворение контрольных образцов молибдена-98**

Перед растворением облученной мишени и приготовления из нее раствора натрия полимолибдата (ПМН) с  $\text{pH}=3,0$  для последующего проведения «зарядки» генераторов, проводилось определение точных объемов реагентов

(5M NaOH, 1M HCl), требуемых для ее вскрытия. С этой целью предварительно проводили контрольное растворение навески молибдена-98 природного изотопного состава, масса которой близко совпадала с массой облученной мишени. Навеску растворяли в 5M растворе NaOH с добавлением 0,5 мл 30 % раствора перекиси водорода. При этом требуемый объем NaOH вводили исходя из стехиометрического соотношения количеств растворяемого оксида и щелочи. После полного растворения оксида к полученной смеси добавляли 1M раствор HCl с одновременным потенциометрическим контролем величины pH. Процесс прекращали при достижении значения pH=3,0. После объем раствора доводили дистиллированной водой до нужного объема и концентрации молибдена  $C_{Mo}$ , мг/мл (по металлу).

### **2.7.2. Приготовление раствора ПМН из облученного оксида $MoO_3$**

Полученные в результате контрольного эксперимента объемы реагентов, в полном соответствии с пунктом 2.7.1 второй главы диссертационного исследования, через коммуникации последовательно вводят в ампулу с облученной мишенью оксида молибдена, расположенную в узле растворения специализированного комплекса по «зарядки» генераторов, а за тем, также последовательно, переводят в емкость стерилизатора, где проводят стерилизацию сформированной «водной фазы» ПМН.

### **2.8. Методика проведения «зарядки» генераторной колонки**

Подготовленную колонку с подсоединенными коммуникациями (рис. 2.2) помещают в корпус защитного контейнера, закрывают свинцовым вкладышем и устанавливают на специализированную платформу для «зарядки», а к входным иглам жидкостных коммуникаций подключают линии подачи раствора полимолибдата и отвода отработанного раствора в соответствии с маркировкой на

линиях. «Зарядку» колонки заданным объемом полимолибдата производят по схеме, приведенной на рис. 2.3.

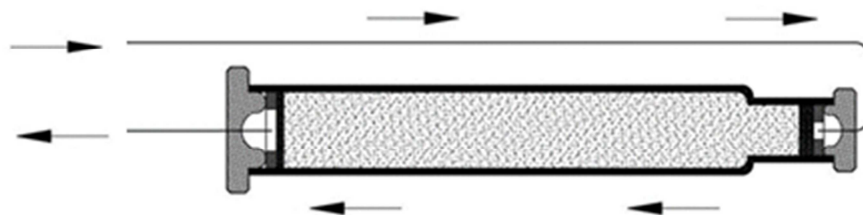


Рисунок 2.3 – Направления «зарядки» генераторной колонки

После окончания процесса «зарядки», производится промывка генераторной колонки для удаления следовых количеств не адсорбированного молибдена путем последовательного пропускания через нее 10 мл воды для инъекций и 15 мл физиологического раствора (0,9 % раствора NaCl). Направление пропускания растворов соответствует направлению проведения «зарядки».

## 2.9. Проведение радиометрических измерений

### 2.9.1. Определение подлинности и объемной активности $^{99}\text{Mo}$

Определение подлинности препарата проводят в соответствии со стандартными методиками, принятыми для аттестации радиофармацевтической продукции, по статье «Радиоактивность» [138].

Подлинность радионуклидов устанавливается по энергиям спектра их гамма-излучения. Для регистрации энергии гамма-квантов и определения площадей пиков энергетических линий используется многоканальный амплитудный анализатор импульсов с полупроводниковым Ge(Li) детектором. При проведении анализа для установления подлинности и объемной активности  $^{99}\text{Mo}$  в растворах полимолибдата натрия и в элюатах дочернего  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , на «пяточки» фильтровальной бумаги Ø 20 мм наносили раствор полимолибдата объемом 5 мкл. В получаемом спектре должны обнаруживаться линии с

энергиями 0,140 МэВ (выход 89,6 %) – для технеция-99м и 0,739 МэВ (выход 12,8 %) – для молибдена-99.

Для снижения загрузки детектора от интенсивного излучения  $^{99m}\text{Tc}$  измерения проводили через свинцовый фильтр толщиной 5 мм. В этих же условиях проводят измерение активности образцового источника -  $^{152}\text{Eu}$  из набора ОСГИ [139] с последующим расчетом объемной активности  $^{99}\text{Mo}$  ( $A_{Mo}$ ) по уравнению:

$$A = A_o \cdot \frac{\ell_o P_o}{\ell P} \cdot \frac{S}{S_o} \cdot \frac{1}{V}, \quad (2.1)$$

где  $A_o$  - активность образцового источника, Бк на момент проведения измерения;  $S$  и  $S_o$  – площади измеряемых пиков в спектрах препарата и образцового источника с энергиями  $E=0,739$  МэВ и  $E_o=0,778$  МэВ;  $\ell, \ell_o$  - эффективности регистрации гамма-квантов с энергиями  $E$  и  $E_o$ , соответственно;  $P = 12,8$  % и  $P_o = 85,1$  % – выходы гамма-квантов  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{152}\text{Eu}$ ;  $V$  – объем пробы препарата, взятой для измерения, мл.

Значения параметров  $\ell, \ell_o$  зависят от свойств конкретного детектора и геометрии измерений, что требует их предварительной калибровки путем определения величин эффективности регистрации радионуклидов с различной энергией гамма-излучения. Поэтому для Ge (Li) детектора, используемого в работе, была предварительно построена калибровочная кривая изменения эффективности регистрации гамма-квантов от их энергии с использованием различных источников из набора ОСГИ. Полученные значения величин  $\ell_i \cdot 10^{-3}$  для энергий основных аналитических линий радионуклидов европий-152, технеций-99м, молибден-99 приведены в таблице 2.4.

Величина активности образцового источника  $^{152}\text{Eu}$  на дату проведения измерений составляла:

$$A_o = 8420 \cdot e^{-\lambda_o \Delta t} \text{ (Бк)},$$

где  $\Delta t$  – промежуток времени, прошедший до момента проведения радиометрических измерений РФП;  $\lambda$  – постоянная распада  $^{152}\text{Eu}$ .

Таблица 2.4 – Величины эффективности регистрации детектора

П/п	Радионуклид	$E_i$ , МэВ	$\ell_i \cdot 10^{-2}$	P, %
1	$^{152}\text{Eu}$	0,121	3,40	28,30
2		0,778	0,62	13,00
3	$^{99m}\text{Tc}$	0,140	3,15	89,60
4	$^{99}\text{Mo}$	0,739	0,64	12,10

Среднее значение активности молибдена-99  $\bar{A}_{Mo}$  рассчитывали по результатам измерения 5 проб при доверительной вероятности 0,95 и доверительном интервале  $\pm 1$  %. Удельную активность  $^{99}\text{Mo}$  рассчитывали на основе полученного среднего значения объемной активности с использованием соотношения:

$$L_{Mo} = \bar{A}_{Mo} \cdot V_P / m_{Mo} \text{ [Ки/г]}$$

где  $V_P$  – общий объем приготовленного раствора полимолибдата,  $^{99}\text{Mo}$  натрия, а  $m_{Mo}$  – общая масса растворенного молибдена (по металлу), г.

Для расчета объемной активности технеция-99м также использовали уравнение (2.1), при подстановке в него соответствующих численных значений всех параметров.

### 2.9.2. Определение радионуклидной примеси молибдена-99 в элюатах технеция-99м

Содержание примеси  $^{99}\text{Mo}$  в элюатах определяли из отношения его активности к активности  $^{99m}\text{Tc}$ , приведенное к моменту времени элюирования генератора и выраженное в процентах. Определение активностей радионуклидов осуществляли по методике предыдущего раздела 2.10.1 второй главы диссертационного исследования, с тем отличием, что в случае определения активности  $^{99m}\text{Tc}$  измерение 5 проб проводили без использования свинцового



фильтра над детектором. Последующий расчет объемной активности  $^{99m}\text{Tc}$  также проводили по формуле (2.1), с учетом того, что эффективность регистрации детектором гамма-квантов с энергией 0,140 Мэв –  $\ell_i = 8,0 \cdot 10^{-3}$ , а величина их выхода  $P=89,6\%$ .

В соответствии с требованиями нормативных документов [139-141], относительное содержание примеси  $^{99}\text{Mo}$  в элюатах не должно быть более  $0,2 \cdot 10^{-2}\%$  от активности  $^{99m}\text{Tc}$  на дату и время получения препарата.

### **2.9.3. Определения элюационного выхода технеция-99м и элюационного профиля генератора**

Определение величины выхода  $^{99m}\text{Tc}$  из генератора в заданном объеме элюента – 0,9 % раствора NaCl проводили путем последовательного пропускания через его колонку порций физраствора до полного выделения радионуклида. Величину активности технеция-99м –  $A_{Tc}$ , выделенного в каждой  $i$ -ой порции объемом  $V_i$ , определяли с помощью радиометра «Дозкалибратор» РИС-А1. В последующем расчеты величин элюационного выхода  $B_{\text{э}}^i$  проводили с использованием соотношения:

$$B_{\text{э}}^i = \frac{A_{Tc}(V)_i}{A_{\text{общ}}}$$

где  $A_{\text{общ}}$  – общая активность  $^{99m}\text{Tc}$ , выделенного из генератора при его полном элюировании.

Исходя из полученных результатов, строили зависимость изменения выхода  $^{99m}\text{Tc}$  от объема элюента, представляющую собой элюационный профиль генератора.

#### **2.9.4. Определение радиохимической чистоты препарата «Натрия пертехнетат, технеция-99м из генератора»**

Радиохимическая чистота (РХЧ) [140] – это основной показатель качества радиофармпрепарата, определяющий диагностическую и терапевтическую эффективность препарата. Согласно действующим нормативным требованиям, радиохимическая чистота препарата, получаемого из генератора технеция-99м не должна быть менее 99 %.

Как правило, основной радиохимической примесью препарата являются восстановленные ионы  $^{99m}\text{Tc}$ , имеющие валентность менее VII. Для определения радиохимической чистоты РФП обычно применяют хроматографические методы анализа, чаще всего метод тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Для определения РХЧ использовали стандартную методику, приведенную в [140-142]. В соответствии с ней, на полоску хроматографической пластины силикагеля размером 20×100 мм, отступив от одного края 20 мм (линия старта), наносили пробу препарата объемом 5 мкл, позволяющую статистически достоверно произвести регистрацию активности на радиометрической установке, по крайней мере, 0,5 % активности от нанесенной. После подсушивания пятна на воздухе полоску помещали в камеру, предварительно насыщенную в течение 1 часа ацетоном. Хроматографирование проводили в течение 10 мин.

После окончания хроматографирования, высушенную полоску обклеивали с обеих сторон полиэтиленовой пленкой с липким слоем (ГОСТ 20477-86) и проводили измерение распределения активности  $^{99m}\text{Tc}$  по ее длине с помощью установки «ГаммаСкан-01А» (рис. 2.4), выдающей информацию после программной обработки полученных результатов о процентном соотношении площадей пиков активности на хроматограмме к ее общей активности, а также данные о величине РХЧ препарата.



Рисунок 2.4 – Схема гамма-детектирующей установки «ГАММАСКАН-01А» для тонкослойной хроматографии

Перед проведением измерений обязательным является проверка и калибровка установки.

### **2.10. Методика сканирования хроматографических колонок**

Закономерности адсорбции и распределения молибдена по длине генераторной колонки изучали методом сканирования «заряженных» колонок над Ge-Ga детектором и сцинтилляционным детектором NaI(Tl) с коллимирующим устройством. Общая схема коллимирующего устройства приведена на рис. 2.5.

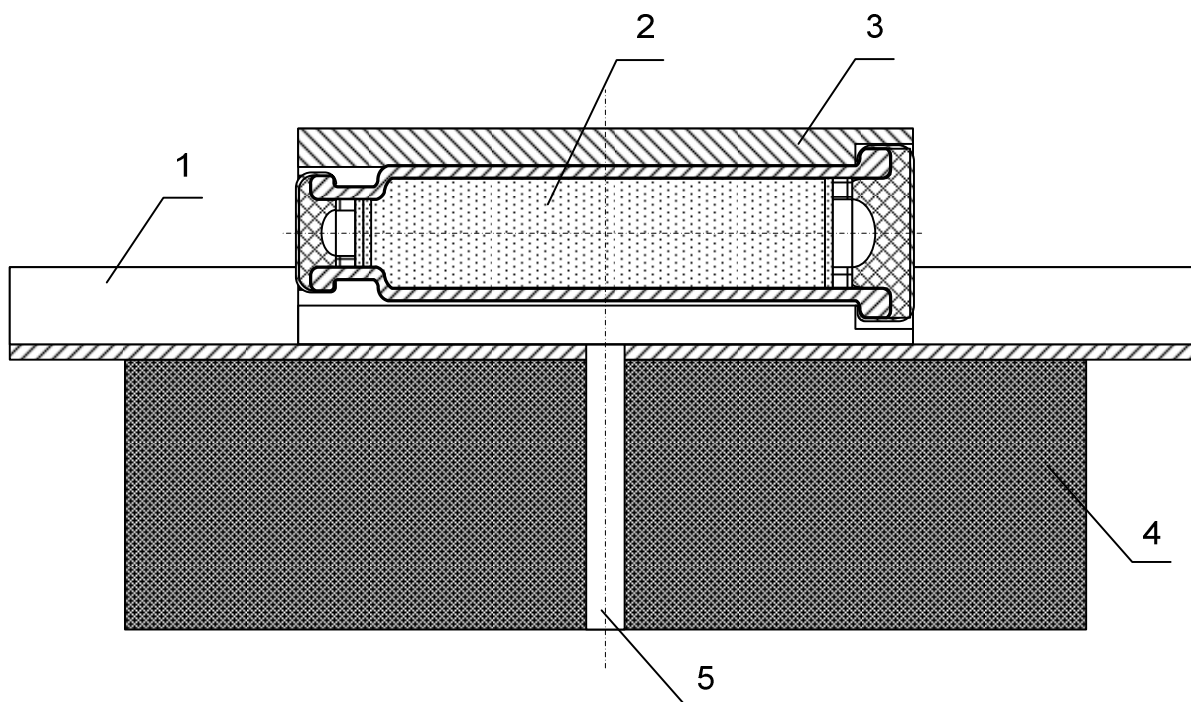


Рисунок 2.5 – Схема коллимирующего устройства для измерения хроматографических колонок: 1 – направляющее полотно; 2 – колонка хроматографическая (с сорбентом); 3 – цилиндр свинцовый защитный; 4 – свинцовый блок над детектором; 5 – коллимирующее отверстие для регистрации гамма квантов

Для проведения измерений, заряженную колонку помещали в свинцовый цилиндр (3), имеющий проточку по всей длине и укладывали на направляющее полотно таким образом, чтобы начало набивки сорбента в колонке находилось над коллимирующим отверстием. В процессе измерений цилиндр (3) перемещали по полотну с шагом 0,25 см с одновременной регистрацией активности молибдена. По результатам проведенных измерений строили зависимости распределения  $^{99}\text{Mo}$  по длине колонок. Для расчета профиля распределения адсорбированной массы  $m_i$  молибдена на каждом  $i$ -м участке колонки использовали соотношение:

$$m_i = A_i \cdot \frac{m_{Mo}}{\Sigma A}, \quad (2.2)$$

где  $A_i$  – активность  $^{99}\text{Mo}$  на  $i$ -ом участке колонки;  $\sum A$  – общая активность молибдена в колонке;  $m_{\text{Mo}}$  – общая адсорбированная масса молибдена. Общий вид установки показан на рис. 2.6.

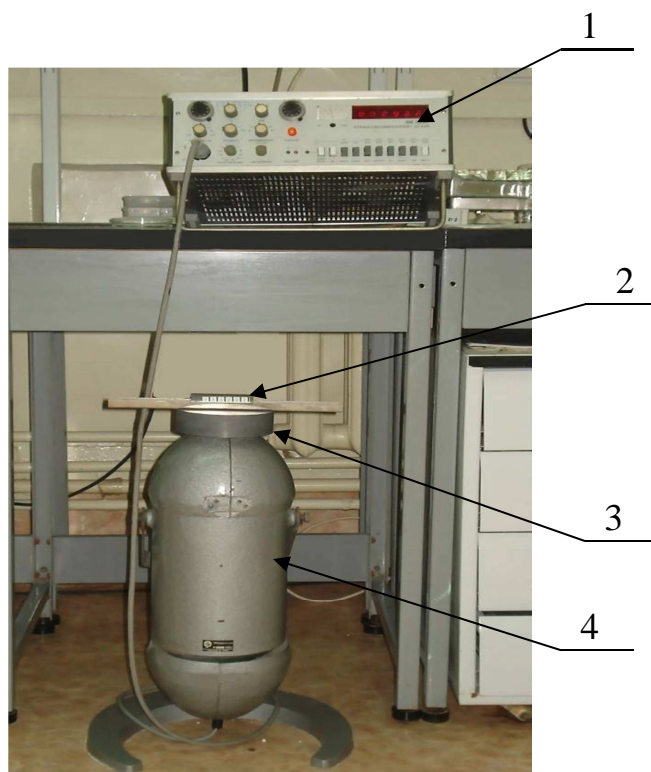


Рисунок 2.6 – Установка для сканирования хроматографических колонок: 1 – одноканальный амплитудный анализатор; 2 – генераторная колонка; 3 – коллиматор; 4 – сцинтилляционный детектор NaI(Tl)

### 2.11. Методика проведения измерений активности препарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Для проведения измерений активности  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в пробах элюатов, выделенных из генератора, в работе использовали радиометр «Дозкалибратор» РИС-А1 (рис. 2.7). Прибор предварительно был настроен на измерение активности гамма-квантов с энергией 0,140 МэВ ( $^{99\text{m}}\text{T}$ ).



Рисунок 2.7 – Радиометр «Дозкалибратор» РИС-А1

Для проведения измерений флаконы с испытуемыми растворами помещали в камеру радиометра. Для повышения точности пробы измеряли по 5 раз с последующим определением среднего значения активности.

Расчет поправки на время распада измеренных проб проводился с использованием соотношения:

$$A(t) = A_{\text{ср}} \cdot e^{-\lambda \Delta t},$$

где  $A_{\text{ср}}$  – среднее значение активности;  $\lambda=0,1151$  – постоянная распада  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $\Delta t$  – интервал времени от начала проведения измерений.

## 2.12. Определение химических примесей в элюатах из генератора

Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах осуществляется методом эмиссионной спектрометрии. В соответствии с требованиями Фармакопейной статьи [140], содержание примесей химических элементов в препарате технеция-99м, выделяемом из генератора, должно находиться в следующих пределах: алюминия не более 5 мкг/мл, молибдена не более 0,2 мкг/мл, остальных элементов, таких как: барий, бериллий, висмут, железо, кадмий, мышьяк, марганец, медь, никель, олово, ртуть, свинец,

сурьма, теллур, цинк, хром, кремний и бор – ниже пределов обнаружение данным методом.

В работе испытание на неактивные примеси проводили с помощью эмиссионного спектрометра параллельного действия с индуктивно-связанной плазмой Shimadzu ICPE-9000. Приготовление эталонных образцов для построения калибровочных графиков проводили по стандартным методикам, приведенным в ФС «Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах» [141].

Для снятия спектра в емкость с анализируемой пробой помещали капилляр отбора пробы. Раствор, поднималась по капилляру и при помощи ультразвукового распылителя, вводился в пламя плазмы для ионизации. Испускаемый спектр регистрировался при помощи полупроводникового CCD детектора, осуществляющего регистрацию и преобразование световых сигналов спектра в электрический сигнал, который далее в цифровой форме поступает в компьютер для обработки и анализа с помощью прилагаемого программного обеспечения. Обработку спектров и вычисление концентраций определяемых элементов осуществляли в автоматическом режиме с использованием прилагаемого программного обеспечения.

### **2.13. Статистическая обработка результатов**

Статистическую обработку экспериментальных результатов, полученных при измерении активности и определении содержания  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в анализируемых пробах, а также результатов, полученных при изучении закономерностей распределения активированного молибдена по длине хроматографических колонок, проводили с использованием критерия Стьюдента, при доверительной вероятности 0,95 и доверительном интервале  $\pm 1$  % от среднего значения. В каждом конкретном случае измерение проводили 5 раз с последующим внесением в расчеты коэффициента, учитывающего распад радионуклида [142, 143].

Обработку массива экспериментальных данных, полученных на экспериментальных генераторах технеция « $^{99m}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ» при их «прямой» и «обратной зарядке», с целью последующего определения в аналитическом виде зависимостей изменения выхода  $^{99m}\text{Tc}$  от адсорбированной на генераторных колонках массы молибдена и времени пропускания раствора ПМН сквозь сорбент, осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel» и «Statistica-6.0». Также применялся метод наименьших квадратов. По полученным данным строилась зависимость функции  $y = f(x, a_0, a_1, \dots, a_k)$  таким образом, чтобы сумма квадратов отклонений измеренных значений  $y_i$  от расчетных  $f(x_i, a_0, a_1, a_k)$  была наименьшей. С точки зрения математического моделирования, задача сводилась к определению параметров  $a_0, a_1, a_2, \dots, a_k$ , при которых функция имела бы минимальное значение.

Построение линейной функции (линия регрессии) осуществлялось определением параметров функции  $y = ax + b$ . Для этого составляли уравнение функции  $S$ :

$$S = \sum_{i=1}^n [y_i - ax_i - b]^2 \quad (2.3)$$

Дифференцируя выражение (2.3) по  $a$  и  $b$ , формировали систему линейных уравнений, в результате решения которой получали следующие значения параметров:

$$a = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}; \quad b = \frac{\sum x_i^2 y_i - \sum x_i \sum x_i y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \quad (2.4)$$

Линейную связь между  $x$  и  $y$  оценивали с помощью коэффициента корреляции. Его рассчитывали по формуле:

$$r = \frac{\frac{1}{n} \sum x_i \cdot y_i - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \cdot \sigma_y} \quad (2.5)$$



Коэффициент корреляции  $r$  и коэффициент регрессии  $a$  связаны соотношением:

$$a = r \cdot \frac{\sigma_x}{\sigma_y} \quad (2.6)$$

где  $\sigma_x$ ,  $\sigma_y$  - среднеквадратичные отклонения значений  $x$  и  $y$ , которые определяются из уравнений:

$$\sigma_x = \sqrt{\left( \frac{\sum x_i^2}{n} - \bar{x}^2 \right)}; \sigma_y = \sqrt{\left( \frac{\sum y_i^2}{n} - \bar{y}^2 \right)} \quad (2.7)$$

Значение коэффициента корреляции удовлетворяет соотношению  $-1 \leq r \leq 1$ . Чем меньше отличалась абсолютная величина  $r$  от единицы, тем ближе к линии регрессии располагались экспериментальные точки. При равенстве коэффициента корреляции нулю, переменные  $x$ ,  $y$  являлись некоррелированными.

Для проверки значимости отличая от нуля коэффициента корреляции использовался критерий Стьюдента. Вычисление критерия проводилось по формуле:

$$t = \frac{\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.8)$$

Значение  $t$  сравнивалось со значением, взятым из таблицы распределения Стьюдента для доверительной вероятности 0,95 и соответствующего числа степеней свободы. Если вычисленное значение  $t$  оказывалось больше табличного - это означало, что коэффициент корреляции значимо отличен от нуля.

## 2.14 Выводы по главе

1. Представлен полный перечень веществ и материалов, а также основного оборудования, используемого при проведении исследований по изучению

адсорбции активированного молибдена на оксиде алюминия в зависимости от условий его нанесения на сорбент, а также определения радиохимических характеристик и примесного состава получаемых элюатов технеция-99м.

2. Представлена методика приготовления мишеней из обогащённого оксида молибдена-98 путем его равномерно нанесения на внутреннюю поверхность ампулы, позволяющая получать максимальную степень активации  $^{98}\text{Mo}$  при облучении в канале ядерного реактора.

3. Приведена методика предварительного определения объемов реагентов, используемых для приготовления раствора натрия полимолибдата из облученного нейтронами оксида  $^{98}\text{MoO}_3$  с требуемым значением  $\text{pH}=3$ .

4. Рассмотрена методика подготовки оксида алюминия с заданным поглощенным количеством соляной кислоты и сборки генераторных колонок для проведения адсорбции молибдена.

5. Представлена методика и конструкция коллимированного устройства для изучения закономерностей распределения адсорбированного молибдена в генераторных колонках в зависимости от условий проведения их «зарядки».

6. Приведены методики измерений активности и определения радиохимической чистоты и химических примесей в элюатах  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , выделенных из генератора.

7. Представлена методика статистической обработки экспериментальных результатов для оценки погрешность радиометрических измерений с использованием критерия Стьюдента.

### **Глава 3. Разработка технологии проведения «зарядки» генератора, обеспечивающей максимальный выход технеция-99м для любой адсорбированной массы молибдена**

#### **3.1 Выбор режима кислотной обработки оксида для проведения устойчивой адсорбции молибдена**

На сегодняшний день, основным сорбентом, используемым для изготовления хроматографических генераторов технеция-99м, является оксид алюминия, обладающий достаточно высокой сорбционной емкостью в сочетании низкой токсичностью. Одним из основных производителей высококачественных оксидов различных металлов, в том числе и оксидов алюминия, применяемых для колоночной хроматографии, является компания «Merck Millipore» (Германия). Поставляемые этой компанией оксиды алюминия успешно используются при производстве генераторов, изготавливаемых, как из  $^{99}\text{Mo}$  – продукта деления урана-235, так и из активационного  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ , например, в Томском политехническом университете, где серийный выпуск генераторов « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГТ-ТОМ» осуществляется с 2003 года. Здесь в технологии применяются в основном два вида оксида алюминия: нейтральный ( $\text{pH}=6,8-7,8$ ), для колоночной хроматографии 0,063-0,200 мм (M1) и кислый ( $\text{pH}=3,5-4,5$ ), для колоночной хроматографии 0,063-0,200 мм (M2). Приведенные оксиды M1 и M2 были использованы для проведения исследований и в настоящей работе.

С учетом допустимого технологического разброса, каждая новая партия получаемых оксидов имеет некоторые отличия от предыдущих по ряду параметров, например, по величине поглощаемого оксидом количества кислоты ( $\text{HCl}$ ), требуемого для установления заданного значения  $\text{pH}$  при проведении его предсорбционной подготовки. Поэтому на первой стадии исследований с целью определения точных характеристик используемых оксидов и получения на них стабильных результатов, нами также были проведены предварительные испытания по изучению закономерностей их кислотной активации и влиянию

кислотной обработки на величину сорбционной емкости по молибдену. Как было показано в работе [137], такая обработка очень сильно влияет на формирование активных центров адсорбции.

Исследования используемых оксидов М1 и М2 проводились в соответствии с «Методикой определения областей насыщения оксидов алюминия кислотой при их обработке раствором соляной кислоты», приведенной в пункте 2.5 второй главы диссертационного исследования. Согласно методике, в колонки с оксидами порциями по 5 мл вводили 0,055 М раствор HCl с последующей фиксацией объемов прошедших растворов и величины их pH с целью проведения расчетов количеств поглощённого оксидом кислоты. Полученные экспериментальные и расчетные данные для оксидов М1 и М2 представлены в таблицах 3.1 и 3.2, а на рисунках 3.1 и 3.2 показаны соответствующие зависимости изменения поглощения оксидами кислоты ( $v_{II}$ ) от ее введенного количества ( $v_B$ ).

Таблица 3.1 – Изменение количества поглощенного оксидом М1 кислоты в зависимости от ее введенного количества

$V_{HCl}$ , мл	$V_{HCl}$ общ., мл	pH	Введенное кол-во HCl, $(v_B) \cdot 10^{-4}$ , моль/г	Поглощенное кол-во HCl, $(v_{II}) \cdot 10^{-4}$ , моль/г	$(v_B - v_{II}) \cdot 10^{-4}$ , моль/г
5,14	5,14	7,45	0,309	0,309	0,000
5,05	10,19	7,22	0,612	0,612	0,000
5,4	15,59	6,96	0,936	0,936	0,000
5,2	20,79	7,07	1,249	1,249	0,000
5,4	26,19	6,84	1,573	1,573	0,000
5,2	31,39	4,71	1,885	1,885	0,000
5,5	36,89	4,40	2,215	2,215	0,001
5,4	42,29	4,27	2,540	2,538	0,001
5,5	47,79	4,21	2,870	2,868	0,002
5,1	52,89	4,11	3,176	3,173	0,003
5,0	57,89	4,11	3,480	3,476	0,004
5,3	63,19	4,11	3,798	3,793	0,005
<b>5,2</b>	<b>68,39</b>	<b>3,99</b>	<b>4,110</b>	<b>4,104</b>	<b>0,006</b>
5,1	73,49	2,43	4,417	4,366	0,051
5,1	78,59	2,08	4,723	4,573	0,150

Продолжение таблицы 3.1

5,0	83,59	1,93	5,026	4,738	0,288
5,1	88,69	1,81	5,326	4,857	0,469
4,8	93,49	1,74	5,615	4,941	0,674
5,4	98,89	1,69	5,939	5,008	0,931
5,5	104,39	1,67	6,269	5,063	1,206
5,0	109,39	1,64	6,573	5,096	1,477
5,0	114,39	1,63	6,873	5,122	1,751
5,4	119,79	1,61	7,197	5,136	2,061
<b>5,0</b>	<b>124,79</b>	<b>1,61</b>	<b>7,497</b>	<b>5,150</b>	<b>2,348</b>
5,3	130,09	1,61	7,813	5,150	2,663

Из результатов таблицы 3.1 следует что, полное поглощение оксидом кислоты происходит в пределах изменения  $v_B$  от 0 до  $4,11 \cdot 10^{-4}$  моль/г. С этого момента начинается постепенное снижение уровня поглощения, которое полностью прекращается при некотором предельном значении  $v_{\text{Пр}} = 5,15 \cdot 10^{-4}$  моль/г (рис. 3.1).

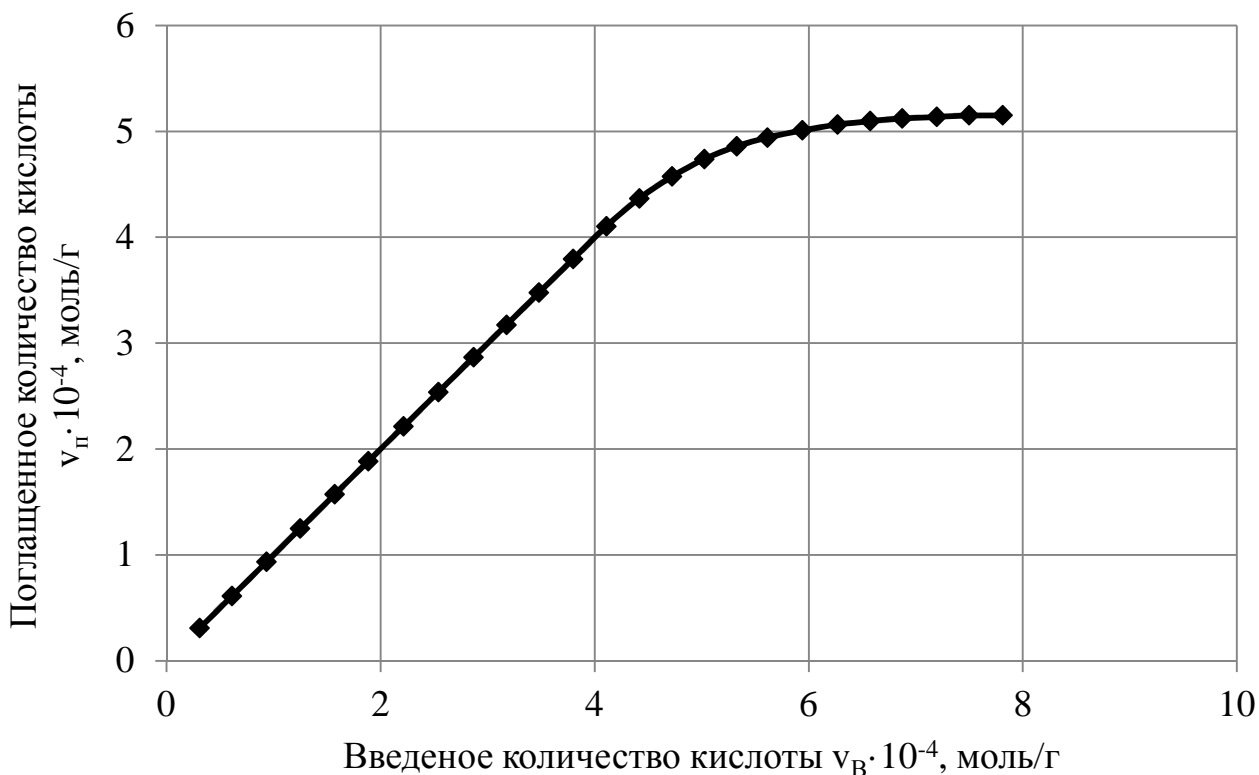


Рисунок 3.1 – Изменение поглощения оксидом алюминия М1 соляной кислоты в зависимости от ее введенного количества

Аналогичный эффект наблюдается и для оксида М2 (табл. 3.2, рис. 3.2), только в этом случае точке начала замедления соответствует количество кислоты  $\nu_O=3,04 \cdot 10^{-4}$  моль/г, а полному прекращению процесса -  $\nu_{IIp}=3,64 \cdot 10^{-4}$  моль/г.

Таблица 3.2 – Изменение количества поглощенной оксидом М2 кислоты при пропускании через колонку 0,055 М раствора НСl

$V_{\text{НСl}},$ мл	$V_{\text{НСl}}$ общ, мл	pH	Введенное кол-во НСl, $(\nu_B) \cdot 10^{-4}$ , моль/г	Поглощенное кол-во НСl, $(\nu_{II}) \cdot 10^{-4}$ , моль/г	$(\nu_B - \nu_{II}) \cdot 10^{-4}$ , моль/г
5,1	5,1	4,370	0,341	0,341	0,000
5,1	10,2	4,250	0,682	0,681	0,001
5,2	15,4	4,240	1,029	1,028	0,001
5,2	20,6	4,120	1,376	1,375	0,001
5,0	25,6	4,030	1,711	1,709	0,002
5,2	30,8	3,960	2,058	2,056	0,002
5,2	36,0	3,930	2,405	2,403	0,002
5,3	41,3	3,780	2,760	2,756	0,004
<b>5,2</b>	<b>46,5</b>	<b>1,880</b>	<b>3,107</b>	<b>3,043</b>	<b>0,064</b>
4,9	51,4	1,460	3,434	3,221	0,213
4,9	56,3	1,340	3,762	3,351	0,411
5,0	61,3	1,250	4,096	3,437	0,658
4,8	66,1	1,210	4,417	3,497	0,919
4,9	71,0	1,200	4,744	3,552	1,192
5,1	76,1	1,160	5,085	3,582	1,503
5,0	81,1	1,160	5,419	3,612	1,807
5,1	86,2	1,130	5,760	3,619	2,140
5,0	91,2	1,120	6,094	3,619	2,475
5,0	96,2	1,130	6,428	3,627	2,801
5,2	101,4	1,130	6,775	3,634	3,141
<b>4,6</b>	<b>106,0</b>	<b>1,130</b>	<b>7,083</b>	<b>3,641</b>	<b>3,441</b>
4,7	110,7	1,120	7,397	3,641	3,756
5,2	115,9	1,120	7,744	3,641	4,103
5,1	121,0	1,120	8,085	3,641	4,444
5,1	126,1	1,120	8,426	3,641	4,785

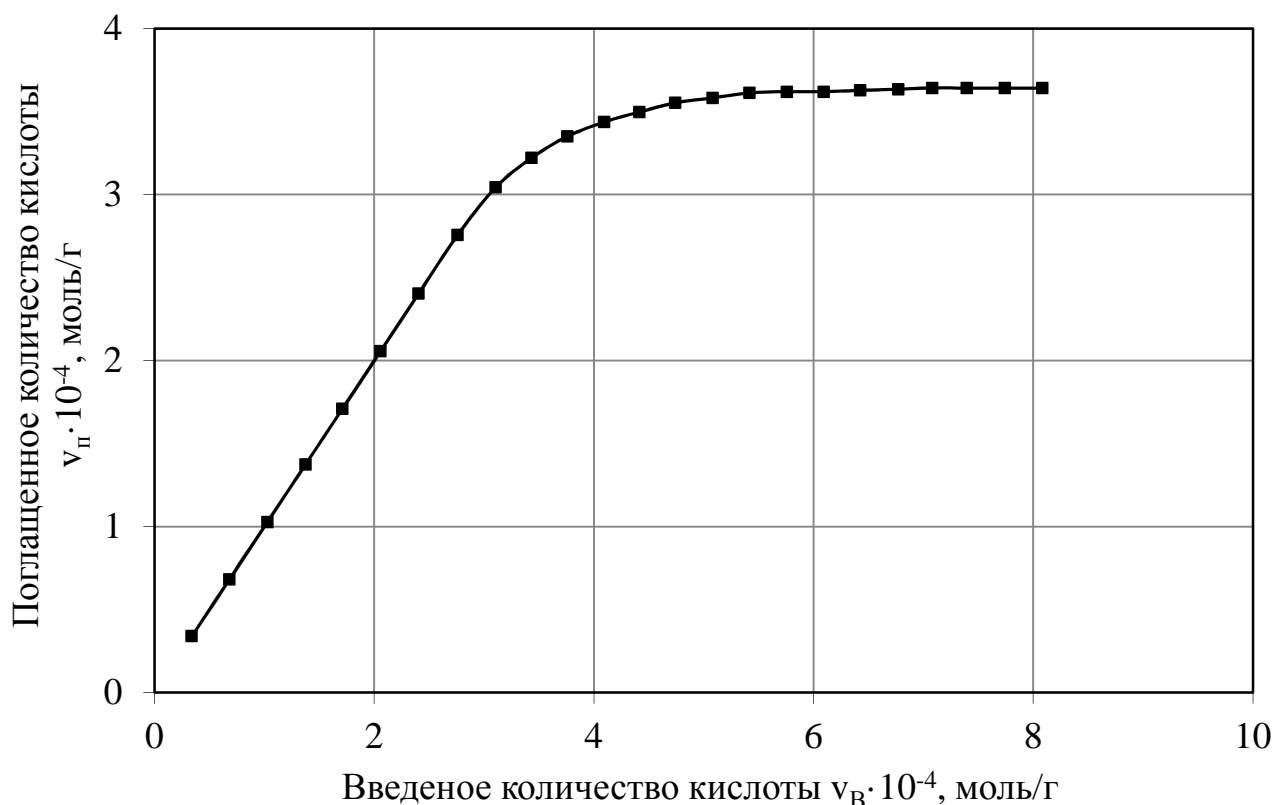


Рисунок 3.2 – Изменение поглощения оксидом алюминия М2 соляной кислоты в зависимости от ее введенного количества

Из результатов, представленных в таблицах 3.1 и 3.2 следует, что область предельного насыщения кислотой для нейтрального оксида М1 составляет  $v_{\text{пр}} = 5,15 \cdot 10^{-4}$  моль/г, а для кислого оксида М2  $v_{\text{пр}} = 3,64 \cdot 10^{-4}$  моль/г. Основываясь на данных работы [137], можно предполагать, что при этих максимальных уровнях закисления, исследуемые сорбенты будут проявлять свою максимальную сорбционную емкость по молибдену.

Для проверки этого предположения с целью последующего сравнения полученных значений предельных сорбционных емкостей по молибдену оксидов М1 и М2 и выбора оксида с максимальной емкостью для дальнейшего проведения исследований, было подготовлено по 5 хроматографических колонок с этими оксидами, имеющими различную массу поглощённой кислоты. Для оксида М1 масса поглощенной кислоты  $m_{\text{HCl}}$  в колонках составляла:  $3,4 \cdot 10^{-4}$ ;  $3,9 \cdot 10^{-4}$ ;  $4,4 \cdot 10^{-4}$ ;

$4,8 \cdot 10^{-4}$ ;  $5,15 \cdot 10^{-4}$  моль/г, а для оксида М2:  $2,0 \cdot 10^{-4}$ ;  $2,4 \cdot 10^{-4}$ ;  $2,8 \cdot 10^{-4}$ ;  $3,2 \cdot 10^{-4}$ ;  $3,64 \cdot 10^{-4}$  моль/г, соответственно.

Для проведения адсорбции был подготовлен раствор полимолибдата натрия (ПМН) из облученного в канале реактора обогащенного по молибдену-98 (98,6 %) оксида  $^{98}\text{MoO}_3$  по методикам, приведенным в разделах 2.6 и 2.7 второй главы диссертации. Концентрация молибдена в приготовленном растворе составляла  $C_{\text{Mo}}=0,035$  г/мл. После собранные колонки с сорбентами М1 и М2 установили в защитные контейнеры и пропустили через них по 2 порции раствора ПМН объемом 2,5 мл в направлении сверху-вниз согласно схеме, приведенной на рисунке 3.3.

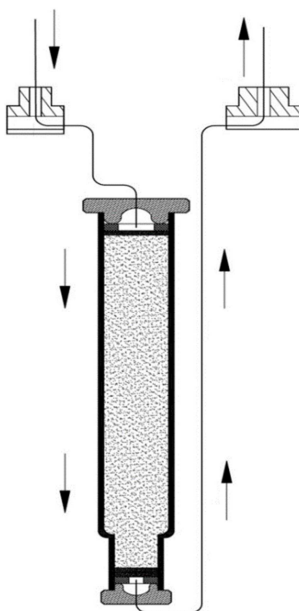


Рисунок 3.3 – Схема пропускания раствора полимолибдата натрия через колонки с оксидами М1 и М2 («зарядка» генераторов)

Общая масса молибдена в растворе ПМН, пропущенном через колонки, составляла 0,175 г. После этого была проведена технологическая промывка колонок (ТП) последовательно порцией 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и смесью [15 мл 0,9 % раствора  $\text{NaCl}$  + 0,5 мл 30 %  $\text{H}_2\text{O}_2$ ] с их подачей в том же направлении снизу-вверх. Прошедшие через колонки растворы были отобраны в отдельные флаконы для дальнейшего количественного определения в них с помощью эмиссионного



спектрографа содержания «проскочившего» молибдена с целью проведения расчетов его адсорбированной массы на колонках, а также величин сорбционной емкости оксидов с различной кислотной обработкой по молибдену ( $W_D$ ).

Результаты расчетов степени «зарядки» молибденом колонок с оксидами М1 и М2, с учетом поправки на время распада  $^{99}\text{Mo}$ , представлены, соответственно, в таблицах 3.3 и 3.4.

Таблица 3.3 - Изменение сорбционной емкости по молибдену оксида М1 в зависимости от уровня его кислотной обработки

№ колонки	Масса $\text{Al}_2\text{O}_3$ , г	$m_{\text{HCl}} \cdot 10^{-4}$ моль/г	$m_{\text{Mo}}$ , мг	$W_D$ , мг/г
1	7,58	3,40	115,59	15,25
2	7,49	3,90	126,05	16,83
3	7,72	4,40	132,86	17,21
4	7,44	4,80	136,30	18,32
5	7,75	5,15	154,85	19,98

Таблица 3.4 – Изменение сорбционной емкости по молибдену оксида М2 в зависимости от уровня кислотной обработки

№ колонки	Масса $\text{Al}_2\text{O}_3$ , г	$\nu_{\text{HCl}} \cdot 10^{-4}$ моль/г	$m_{\text{Mo}}$ , мг	$W_D$ , мг/г
1	7,75	2,00	130,36	16,82
2	7,72	2,40	145,37	18,83
3	7,64	2,80	146,15	19,13
4	7,52	3,20	156,27	20,78
5	7,30	3,64	174,84	23,95

Исходя из этих данных были построены зависимости изменения величин сорбционной емкости оксидов М1 и М2 от поглощённого ими количества кислоты (рис. 3.4).

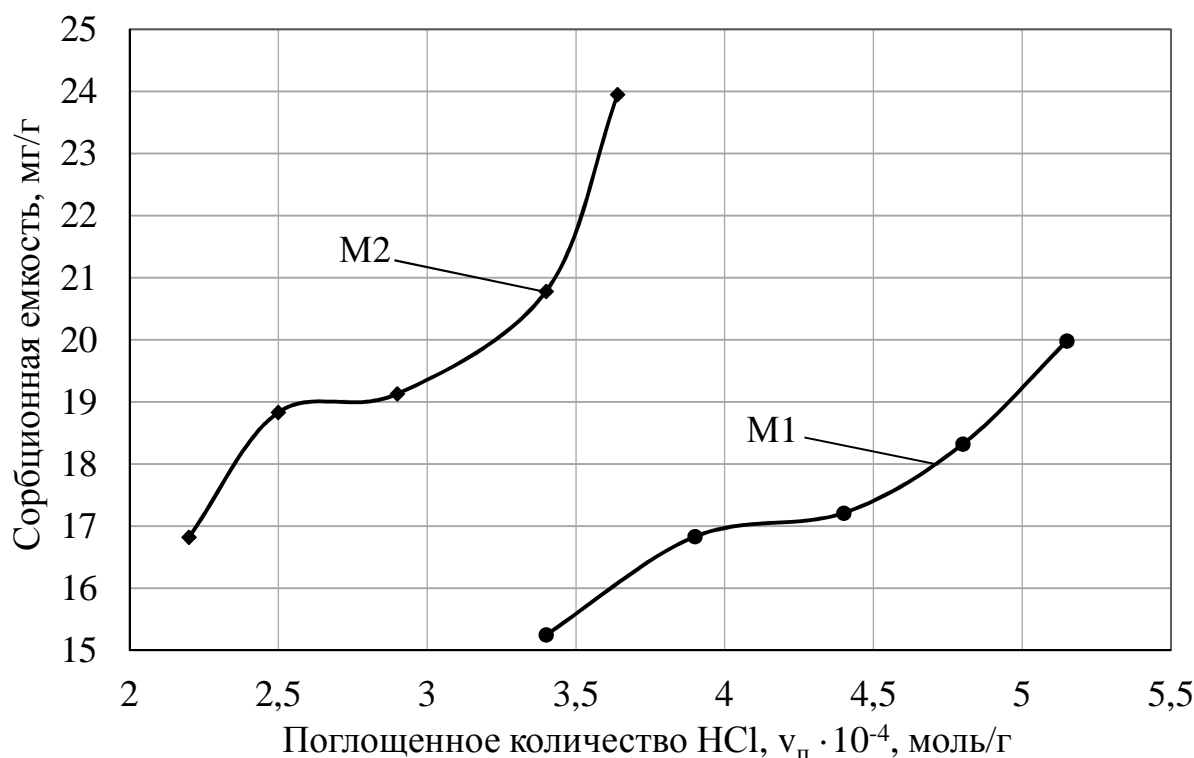


Рисунок 3.4 – Зависимость изменения сорбционной емкости оксидов M1 и M2 по молибдену от поглощенного ими количества HCl

Из результатов табл. 3.3 и 3.4 и зависимостей рис. 3.4 следует, что максимум адсорбции молибдена на оксиде M1 - 19,98 мг/г достигается при предельном количестве поглощенного оксидом кислоты  $v_{\text{пр}} = 5,15 \cdot 10^{-4}$  моль/г. Соответственно, для оксида M2 максимум адсорбции 23,95 мг/г наблюдается при поглощенном количестве кислоты  $v_{\text{пр}} = 3,64 \cdot 10^{-4}$  моль/г. Из сопоставления этих данных можно также заключить, что сорбционная емкость оксида M2 на 17 % больше емкости оксида M1. Еще следует отметить, что по мере снижения уровня кислотной активации у обоих оксидов в точках начала замедления поглощения ими кислоты  $v_o$  ( $4,4 \cdot 10^{-4}$  моль/г для оксида M1 и  $2,8 \cdot 10^{-4}$  моль/г для оксида M2) наблюдается снижение адсорбции.

По истечении 20 часов после проведения «зарядки» колонок, для проверки устойчивости адсорбции молибдена на оксидах M1 и M2 с различной степенью закисления было произведено их контрольное элюирование порциями 0,9 % раствора NaCl объемом 9 мл с последующим определением в полученных

элюатах радионуклидной примеси (РНП) активного  $^{99}\text{Mo}$ . Определение проводили с помощью гамма спектрометра CANBERRA с Ge-Ga детектором. Результаты определения РНП, приведённые ко времени измерения активности  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , представлены в таблице 3.5. Здесь же приведены общие количества адсорбированной на колонках массы молибдена.

Таблица 3.5 – Результаты определения адсорбированной на колонках массы молибдена и содержания РНП  $^{99}\text{Mo}$  в элюатах из колонок с оксидами М1 и М2

№ колонки	$\nu_{\text{HCl}} \cdot 10^{-4}$ моль/г		$m_{\text{Mo}}$ , мг		РНП $\cdot 10^{-2}$ , %	
	М1	М2	М1	М2	М1	М2
1	3,40	2,01	115,59	130,36	3,27	1,23
2	3,90	2,40	126,05	145,37	3,20	0,75
3	4,40	2,82	132,86	146,15	2,92	0,54
4	4,80	3,21	136,30	156,27	2,54	0,25
5	5,15	3,64	154,85	174,84	1,95	0,12

В соответствии с действующими нормативными требованиями [144], содержание примеси  $^{99}\text{Mo}$  в элюатах технеция-99м не должно превышать  $2 \cdot 10^{-2}$  % от активности  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Из полученных результатов можно сделать вывод, что в областях предельного закисления оба сорбента наряду с максимальной сорбционной емкостью имеют минимальное содержание в элюатах примеси  $^{99}\text{Mo}$ . При этом сорбент М2 обеспечивает лучшие результаты по обоим показателям, а на сорбенте М1 требуемое содержание РНП достигается только при самом предельном закислении. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что оксид М2 обеспечивает устойчивую адсорбцию молибдена в достаточно широком диапазоне изменения его массы. На этом основании он и был выбран в работе для проведения дальнейших исследований.

### 3.2 Влияние направления проведения «зарядки» на распределение молибдена в генераторной колонке

В работе [137] было установлено, что элюационный выход  $^{99m}\text{Tc}$  из генераторов, изготовленных на основе активационного  $^{99}\text{Mo}$ , зависит от степени заполнения активных центров оксида алюминия молибденом. Показано, что при проведении «зарядки» колонки небольшим количеством молибдена в направлении сверху-вниз большая его часть распределяется на входе колонки. В результате в нижней ее части остается достаточно большое количество вакантных, не занятых молибденом активных центров, которые оказывают «тормозящее» действие на процесс последующего выделения технеция-99м. Это, в конечном итоге, приводит к снижению его выхода в заданном объеме элюента. Поэтому для устранения такого эффекта и приближения области адсорбированного молибдена к выходу колонки, нами была исследована возможность проведения «обратной» «зарядки» колонки генератора в направлении снизу-вверх с последующим элюированием  $^{99m}\text{Tc}$  в направлении сверху-вниз. Схемы «зарядки» и элюирования приведены на рис. 3.5.

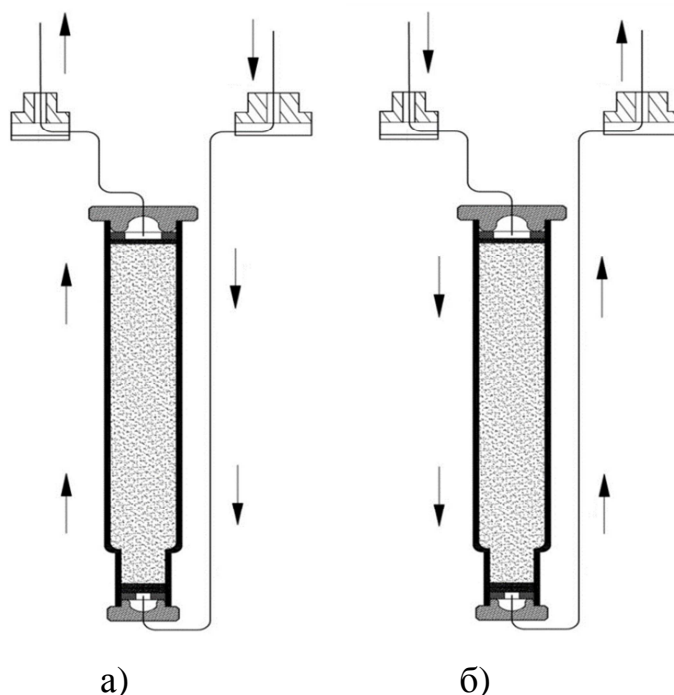


Рисунок 3.5 – Направление «зарядки» колонки (а) и ее элюирования (б)

Основным предполагаемым недостатком такой «зарядки» может явиться неконтролируемый обратный выход недостаточно связавшегося с сорбентом молибдена в препарат при элюировании технеция-99м. Для проверки этого предположения, а также изучения закономерностей распределения молибдена в генераторных колонках в зависимости от направления «зарядки», была проведена сравнительная «зарядка» двух генераторных колонок в направлениях сверху-вниз (колонка №1) и снизу-вверх (колонка №2). Обе колонки были приготовлены из оксида М2 с максимальным поглощенным количеством кислоты  $\nu_{\text{Др}} = 3,64 \cdot 10^{-4}$  моль/г. Масса оксида в колонках составляла 7,8 г. После через них был пропущен раствор полимолибдата натрия объемом 2,5 мл с концентрацией молибдена 0,0328 г/мл (рН=3). Раствор ПМН был приготовлен по методике пункта 2.7.2 второй главы диссертационного исследования. Подача раствора ПМН в колонки проводилась с одинаковой скоростью и в одних и тех же условиях. После «зарядки» была сделана технологическая ТП промывка колонок с последующим определением в промывных водах следовых количеств молибдена методом эмиссионного спектрального анализа. За тем, согласно пункту 2.10 второй главы диссертационного исследования, был исследован характер распределения молибдена-99 в объеме обеих колонок путем их сканирования над сцинтилляционным детектором NaI(Tl) с установленным над ним коллимирующим устройством. Регистрация распределения активности  $^{99}\text{Mo}$  по длине рабочей части колонки проводилась, начиная от ее верхней части с последующим смещением по длине с интервалом 25 мм. При этом содержание молибдена на каждом  $i$ -том участке колонки рассчитывали из соотношения:

$$m_i = A_i \cdot \frac{m_{\text{Mo}}}{\sum A}$$

где  $m_i$  и  $A_i$  – масса молибдена и активность  $^{99}\text{Mo}$  на  $i$ -ом участке колонки, соответственно;  $\sum A_i$  – общая активность молибдена в колонке;  $m_{\text{Mo}}$  – общая адсорбированная на колонке масса молибдена, которая в обоих случаях была равной 0,085 г. Полученные результаты измерений сведены в таблицу 3.6, а

зависимости распределения молибдена-99 в колонках с «прямой» (сверху-вниз) и «обратной зарядкой» (снизу-вверх) представлены на рис. 3.6.

Таблица 3.6 – Результаты сканирования колонок №1 и №2

Длина колонки, см	$A_i$ в точке измерения, имп		Масса Мо, мг	
	№1	№2	№1	№2
0	1549	10962	0,530	3,749
0,25	2099	14577	0,718	4,985
0,50	2871	16941	0,982	5,794
0,75	3610	17686	1,234	6,049
1,00	4764	17862	1,629	6,109
1,25	5658	17736	1,935	6,066
1,50	6676	17161	2,283	5,869
1,75	7769	16263	2,657	5,562
2,00	9033	15306	3,089	5,235
2,25	10349	14262	3,539	4,877
2,50	11761	13326	4,022	4,557
2,75	13301	12202	4,549	4,173
3,00	14521	11046	4,966	3,778
3,25	15546	9911	5,317	3,389
3,50	16390	9047	5,606	3,094
3,75	16740	7881	5,725	2,695
4,00	17176	6732	5,874	2,302
4,25	16879	5452	5,773	1,864
4,50	16642	4232	5,692	1,447
4,75	15886	3503	5,433	1,198
5,00	15033	2811	5,141	0,961
5,25	13469	1992	4,610	0,681
5,50	10778	1642	3,696	0,566

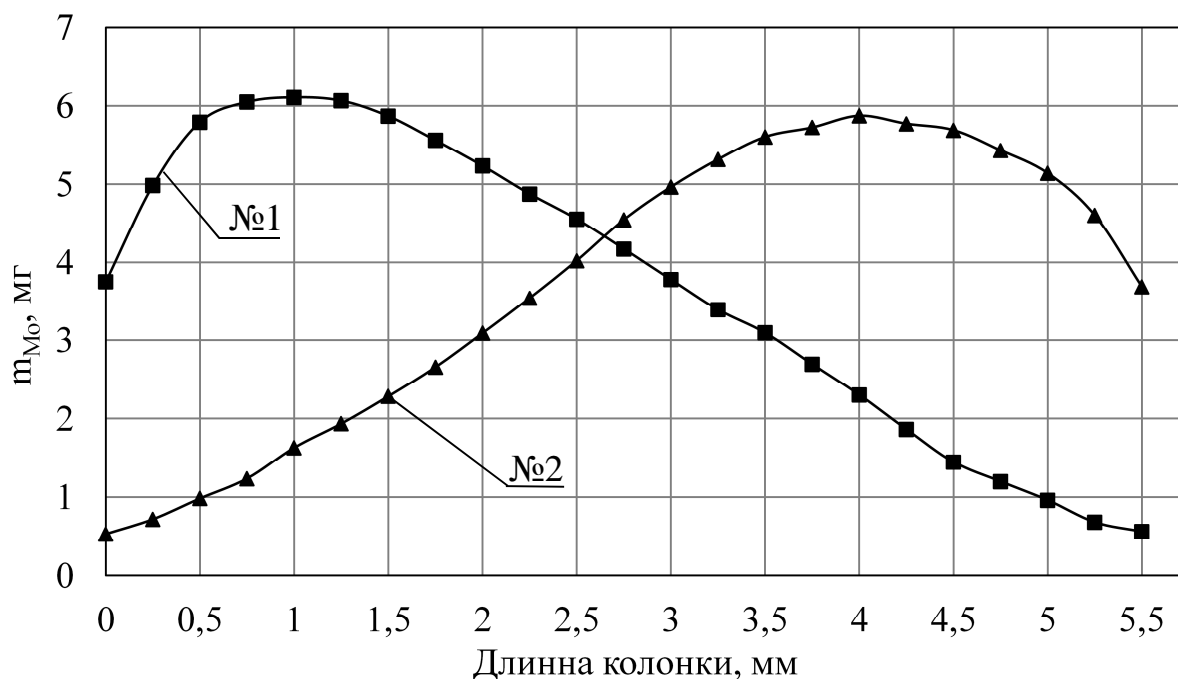


Рисунок 3.6 – Зависимости распределения молибдена в колонках с «прямой» (сверху-вниз, №1) и «обратной зарядкой» (снизу-вверх, № 2)

Из представленных зависимостей видно, что при «прямой» подаче раствора ПМН через колонку «сверху-вниз», более 90 % молибдена от его введенного количества сорбируется на участке колонки от 0 до 35 мм от ее входа. При этом на выходе колонки остается практически незаполненным участок длиной 20 мм. Противоположная картина наблюдается у колонки, заряженной «снизу-вверх» - «обратная зарядка». Здесь молибден сосредоточен, главным образом, в нижней части колонки с существенным снижением его концентрации в ее верхней части на участке от 25 до 0 мм, что предполагает возможность снижения высоты колонки и, соответственно, габаритов защитного контейнера генератора.

Через 24 часа после «зарядки» было проведено контрольное элюирование колонок. С этой целью через них порциями объемом по 1-1,5 мл был пропущен 0,9 % раствор NaCl в направлении сверху-вниз с последующим определением в них активности  $^{99m}Tc$  и построением элюационных профилей колонок. Расчет величины выхода технеция-99м в каждом  $i$ -том объеме элюента  $V_i$  проводили с использованием соотношения:

$$B_{\text{э}}^i = \frac{A_{Tc}(V_i)}{A_{\text{общ}}}$$

где  $A_{\text{общ}} = \sum_i A_{Tc}(V_i)$  - общая активность  $^{99m}\text{Tc}$ , выделенного из колонок. В обоих случаях ее величина составляла  $\sim 17$  ГБк.

Полученные в результате проведенного элюирования зависимости приведены на рис. 3.7.

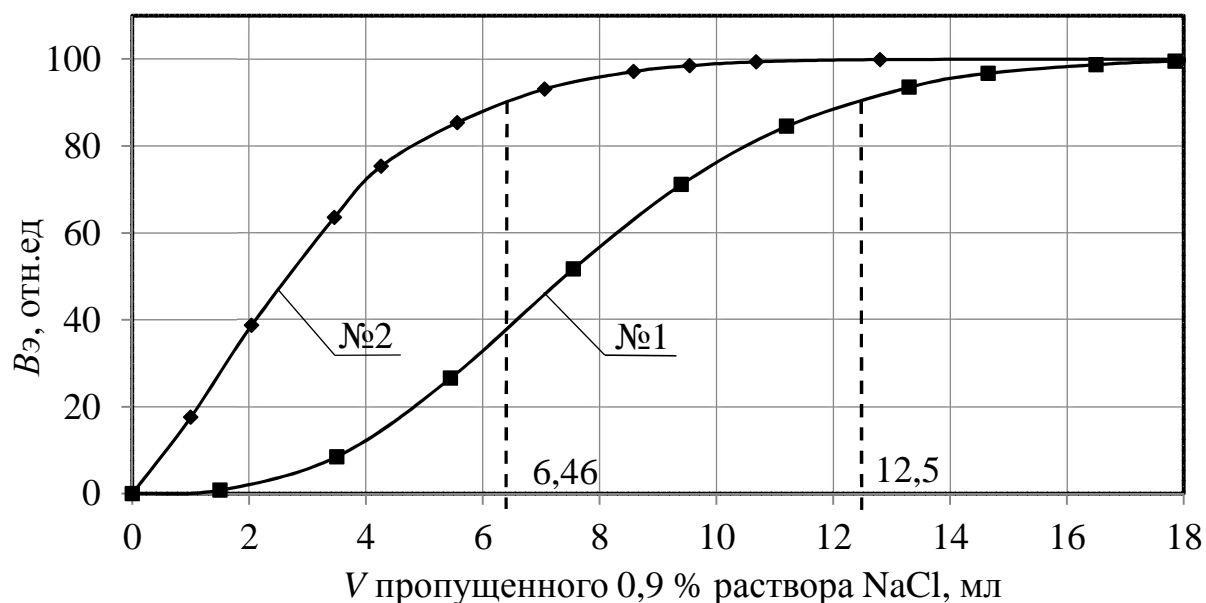


Рисунок 3.7 – Зависимости изменения элюационного выхода  $^{99m}\text{Tc}$  из колонок с «прямой» (1) и «обратной зарядкой» (2) от объема, пропущенного через колонку 0,9 % раствора NaCl

Из рис. 3.7 видно, что при «прямой зарядке» колонки (кривая 1), величина элюационного выхода  $B_{\text{э}} = 90$  % достигается только при пропускании через колонку 12,5 мл физраствора. При этом первых трех миллилитрах элюента активность  $^{99m}\text{Tc}$  практически отсутствует. Напротив, в случае «обратной зарядки», величина выхода 90 % достигается уже в объеме элюента 6,46 мл. Из сравнения представленных результатов следует, что удельная активность препарата, выделяемого из колонки, заряженной сверху-вниз, составляет 1,36 ГБк/мл, а из колонки с «обратной зарядкой» - 2,63 ГБк/мл, что почти в 2 раза превосходит показатель «прямой зарядки».



Проведенный анализ элюатов, полученных из колонок, заряженных в «прямом» и «обратном» направлениях, показал, что содержание молибдена в обоих случаях не превысило 0,1 мкг/мл при норме содержания этой примеси в готовом препарате 0,2 мкг/мл. Полученные данные свидетельствуют об устойчивой адсорбции молибдена на оксиде алюминия М2 с предельной кислотной обработкой и подтверждает потенциальную возможность «зарядки» генераторных колонок с таким оксидом в направлении снизу-вверх. Кроме того, эксперимент показал, что необходимый и достаточный объем физиологического раствора для получения величины  $B_{\text{э}}$  на уровне 90 % из генератора, заряженного в направлении снизу-вверх, не превышает 7 мл.

### **3.3 Изучение закономерностей адсорбции молибдена в зависимости от его концентрации и общего количества в растворе ПМН**

С целью определения влияния концентрации и общего количества молибдена-99 в исходных растворах полимолибдата натрия на закономерности его адсорбции и распределения в генераторной колонке было приготовлено четыре хроматографические колонки с сорбентом М2, обработанным предельным количеством кислоты  $\nu_{\text{пр}} = 3,64 \cdot 10^{-4}$  моль/г. За тем колонки были помещены в защитные корпуса и через них пропущен раствор ПМН с различной концентрацией молибдена  $C_{\text{Мо}}$  в направлении снизу-вверх. Объем растворов во всех случаях составлял 4 мл. Для приготовления растворов ПМН предварительно в реакторе было проведено облучение четырех навесок  $\text{MoO}_3$  с массами: 0,358; 0,268; 0,179 и 0,119 г.

Массы оксидов  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в колонках  $m_{\text{ок}}$  и концентрации молибдена  $C_{\text{Мо}}$  в используемых растворах ПМН приведены в таблице 3,7.

Таблица 3.7 – Характеристики колонок и растворов ПМН

№ колонки	Масса оксида, $m_{ox}$ , г	Концентрация $C_{Mo}$ , г/мл
1	7,986	0,060
2	7,903	0,045
3	7,899	0,030
4	7,928	0,020

Для проведения «зарядки» использовалась экспериментальная установка, схема которой приведена на рис. 3.8.

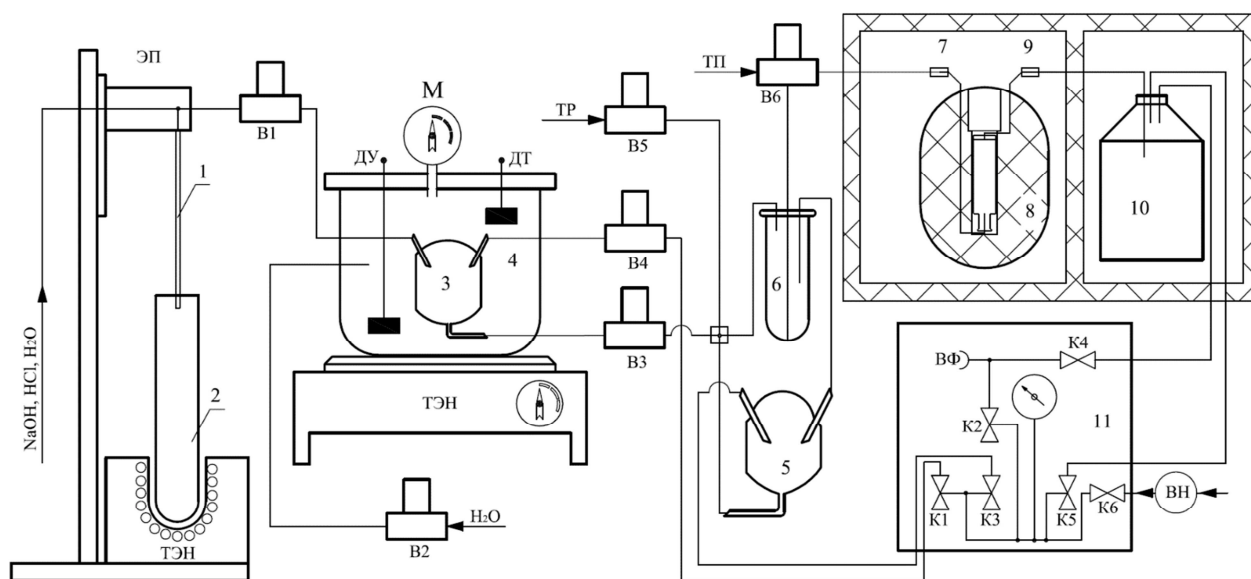


Рисунок 3.8 – схема установки для проведения «зарядки» генераторных колонок в направлении снизу-вверх: 1 – зонд для подачи растворов и отбора ПМН; 2 – ампула с облученным оксидом  $^{98}\text{MoO}_3$ ; 3 – емкость стерилизатора; 4 – автоклав; 5 – компенсатор; 6 – дозатор; 7 и 9 – разъемы для подключения входных и выходных коммуникаций колонки, соответственно; 8 – биологическая защита колонки; 10 – емкость для сбора промывных вод; 11 – пульт управления; ВН- вакуумный насос; К1-К6 – воздушные клапаны; В1-В6 – запорные вентили; ТЭН – нагревательный элемент

Вся установка, за исключением пульта управления (11), располагается в защитном боксе. Основными ее узлами являются: стенд для растворения облученного оксида  $\text{MoO}_3$ , включающий подвижный зонд (1) для подачи растворов ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HCl}$ ) и отбора полученного ПМН; автоклав (4) для его

стерилизации и дозирующее устройство (6 для подачи ПМН в колонки. Согласно схеме, ввод и вывод растворов в заданные емкости осуществляется по командам с пульта управления (11) путем создания с помощью вакуумного насоса (ВН) разрежения воздуха в соответствующих емкостях через систему воздушных электромагнитных клапанов (К1-К6). Для перекрытия жидкостных коммуникаций используется система электроуправляемых запорных вентилей (В1-В5).

После стерилизации раствора ПМН и охлаждения до температуры  $\sim 40^{\circ}\text{C}$  производится его подача в дозатор (6). При этом открывается вентиль (В4), а в компенсирующей емкости (5) создается разрежение через клапан (К3). После заполнения дозатора, избыточное количество ПМН проходит в компенсирующую емкость (5), а за тем вновь возвращается в емкость стерилизатора (3) через открытый вентиль (В4).

Подача раствора ПМН из дозатора для проведения «зарядки» хроматографической колонки производится путем создания разрежения воздуха в емкости для сбора промывных вод (10) через клапан (К5). По этой же команде производится последующая ТП-промывка заряженной колонки дозированными количествами воды и физиологического раствора с перекисью водорода, подаваемых в систему через вентиль (В5). При этом достигается дополнительная промывка всех коммуникаций и дозатора, что сводит к минимуму уровень потерь молибдена.

После осуществления поочередной «зарядки» и технологической промывки с использованием приведенной установки всех 4 колонок было проведено количественное определение во всех промывных растворах «проскочившего», не адсорбировавшегося молибдена. Полученные результаты анализа представлены в табл. 3.8. С учетом этих данных о потере молибдена при «зарядке», был проведен предварительный расчет его адсорбированной на колонках массы. Полученные результаты сведены в табл. 3.9, а на рис. 3.9 показаны соответствующие зависимости изменения адсорбированной на колонках массы молибдена от его введенного количества.

Таблица 3.8 – Содержание молибдена в технологических смывах

№ колонки	$m_{Mo}$ , мг.	
	H <sub>2</sub> O (10мл)	NaCl (15мл)
1	0,419	55,000
2	0,224	0,4300
3	0,098	0,3200
4	0,040	0,0015

Таблица 3.9 – Масса молибдена в колонках и промывных водах

№ генераторной колонки	$m_{Mo}$ , мг.		
	Введенная в колонку	$\Sigma$ в смывах	$\Sigma$ адсорбированная
1	240	55,410	184,59
2	180	0,654	179,35
3	120	0,418	119,58
4	80	0,241	79,76

Из представленной зависимости следует, что предельная масса адсорбированного молибдена в колонках выбранной конструкции составляет порядка 0,1845 г, что близко совпадает с расчетным значением 0,186 г, полученным умножением величины сорбционной емкости  $W_d = 23,95$  мг/г оксида М2 на его среднюю массу в колонках 7,8 г.

Исходя из результатов таблицы 3.9 и зависимости рис. 3.9 можно ожидать, что в первых партиях элюатов, выделенных из колонки №1 с предельным содержанием адсорбированного молибдена, будет наблюдаться его «проскок» в элюат. Для проверки этого предположения колонка №1 была подвергнута контрольному элюированию в течение 7 дней с интервалом в 24 часа. При этом через колонку каждый раз пропускали по 2 порции физраствора объемом 7 мл. После в полученных элюатах определяли активность  $^{99m}Tc$  для оценки величины его выхода, а также содержание примесей молибдена и активного  $^{99}Mo$ . Полученные результаты представлены в таблице 3.10.

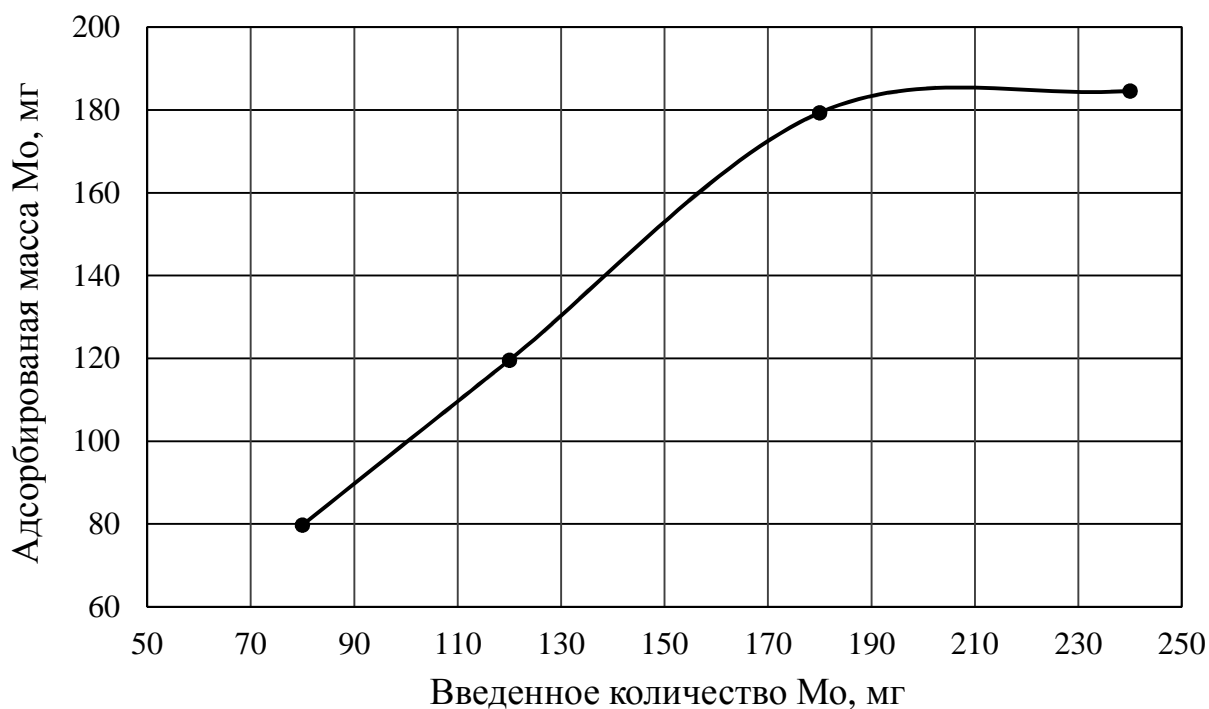


Рисунок 3.9 – Изменение адсорбированной на колонках массы молибдена в зависимости от его введенного количества

Таблица 3.10 – Результаты элюирования колонки №1 в течение 7 дней

Дни испытания	Элюат 1, ГБк	Элюат 2, ГБк	Вэ, %	РХЧ, %	РНП, 10 <sup>-2</sup> , %		<i>m</i> <sub>Мо</sub> , мкг/мл	
					1 смыв	2 смыв	1 смыв	2 смыв
1	39,43	6,56	85,70	99,68	7,250	1,125	2,680	1,236
2	34,73	5,98	85,30	99,62	3,686	1,957	2,270	1,000
<b>3</b>	<b>27,30</b>	<b>4,34</b>	<b>86,30</b>	<b>99,08</b>	<b>0,904</b>	<b>0,855</b>	<b>0,200</b>	<b>0,190</b>
4	21,40	3,15	87,10	98,95	0,215	0,195	0,200	0,198
5	16,64	2,28	87,90	98,89	0,268	0,215	0,184	0,170
6	12,95	1,63	88,80	98,95	0,432	0,320	0,187	0,156
7	10,85	1,32	89,10	99,16	0,453	0,360	0,193	0,162

Здесь же приведены данные хроматографического анализа по определению радиохимической чистоты (РХЧ) элюатов – содержанию в них примеси восстановленного технеция-99м по методике раздела 2.9.4 второй главы диссертационного исследования.

В соответствии с действующими нормативными требованиями [144], содержание активной примеси <sup>99</sup>Мо в элюатах технеция-99м не должно превышать 2·10<sup>-2</sup> % от активности <sup>99m</sup>Тс, а примесь неактивного молибдена

0,2 мкг/мл. При этом РХЧ препаратов должна быть более 99 %. Сопоставляя полученные результаты для колонки №1 с этими требованиями, мы видим, что во всех случаях величина РХЧ элюатов соответствует норме, также, как и величина элюационного выхода  $^{99m}\text{Tc}$  находится на достаточно высоком уровне  $\geq 85\%$ . Остальные нормативные показатели, касающиеся содержания примесей, достигаются только при третьем элюировании (выделено жирным шрифтом), т.е. тогда, когда через колонку после ее технологической промывки дополнительно было пропущено еще 28 мл физраствора.

С целью проверки вероятности «проскока» молибдена и  $^{99}\text{Mo}$  в элюаты из колонок №2-№4, в которых адсорбированная масса молибдена находилась в пределах сорбционных возможностей оксида  $\text{M}_2$ , было также проведено их элюирование в течение 7 дней двумя порциями физраствора объемом по 7 мл. Оказалось, что и в элюатах из этих колонок, все нормативные показатели достигаются тоже только после пропускания через них 28 мл физраствора. Как показала проверка, причиной такого отрицательного эффекта является физическая адсорбция молибдена, происходящая в случае «обратной зарядки» на фетровых медицинских фильтрах из фторопласта-4, устанавливаемых при монтаже колонок на их входе и выходе для предотвращения попадания оксида алюминия в элюат. При последующей «прямой» промывке колонки этот молибден вымывается из выходного фильтра физраствором и попадает в элюат.

Оценка величины адсорбции молибдена на фильтре, проведенная по результатам его содержания в первых четырех элюатах 1 и 2 дней элюирования (таблица 3.10), показала, что его общее количество, вымываемое из фильтра, составляет около 0,045 мг, т.е. 0,024 % от общей, адсорбированной на колонке массы молибдена 184,5 мг. С учетом этого, во всех последующих экспериментах с проведением «обратной зарядки» колонок, наряду с промывкой ТП проводилась их дополнительная промывка в «прямом» направлении физраствором объемом 28 мл. Полученные результаты по качеству элюатов, выделенных из всех колонок после указанных промывок, представлены в табл. 3.11. Мы видим, что показатели качества всех элюатов соответствуют норме.

Таблица 3.11 – Активность элюатов и содержание примесей молибдена

№ колонки	Элюат 1, ГБк	Элюат 2, ГБк	Вэ, %	РХЧ, %	РНП, 10 <sup>-2</sup> , %		$m_{Mo}$ , мкг/мл	
					1 смыв	2 смыв	1 смыв	2 смыв
1	27,30	4,84	84,90	99,08	0,904	0,855	0,210	0,200
2	24,21	2,98	89,00	99,05	0,182	0,172	0,200	0,190
3	14,00	1,67	89,20	99,05	0,168	0,155	0,172	0,162
4	10,30	0,83	91,50	98,95	0,095	0,068	0,190	0,160

Через десять дней после окончания элюирования все колонки были просканированы над сцинтилляционным детектором с коллимирующим устройством для определения характера распределения молибдена-99 в их объеме по методике пункта 2.10 второй главы диссертационного исследования. Полученные результаты сканирования и последующие расчеты распределения массы молибдена-99 по длине колонок представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Распределение Мо в колонках генераторов при адсорбции его различных количеств

L, см	$m_i Mo$ , мг			
	1	2	3	4
0	2,56	0,86	0,12	0
0,5	7,57	6,36	1,23	0,49
1,0	13,50	14,09	2,35	0,87
1,5	17,77	17,66	4,68	1,26
2,0	19,94	19,24	7,96	2,54
2,5	20,70	20,43	12,14	5,34
3,0	21,14	20,77	16,79	8,81
3,5	21,23	20,84	19,34	11,57
4,0	20,63	19,90	18,69	13,81
4,5	18,31	18,01	17,02	14,63
5,0	13,96	14,48	12,69	12,80
5,5	7,27	6,70	6,57	7,64
$m_{Mo}$ , г	184,58	179,34	119,58	79,76

Зависимости распределения адсорбированного молибдена по длине колонок, построенные по данным таблицы 3.12, показаны на рисунке 3.10.

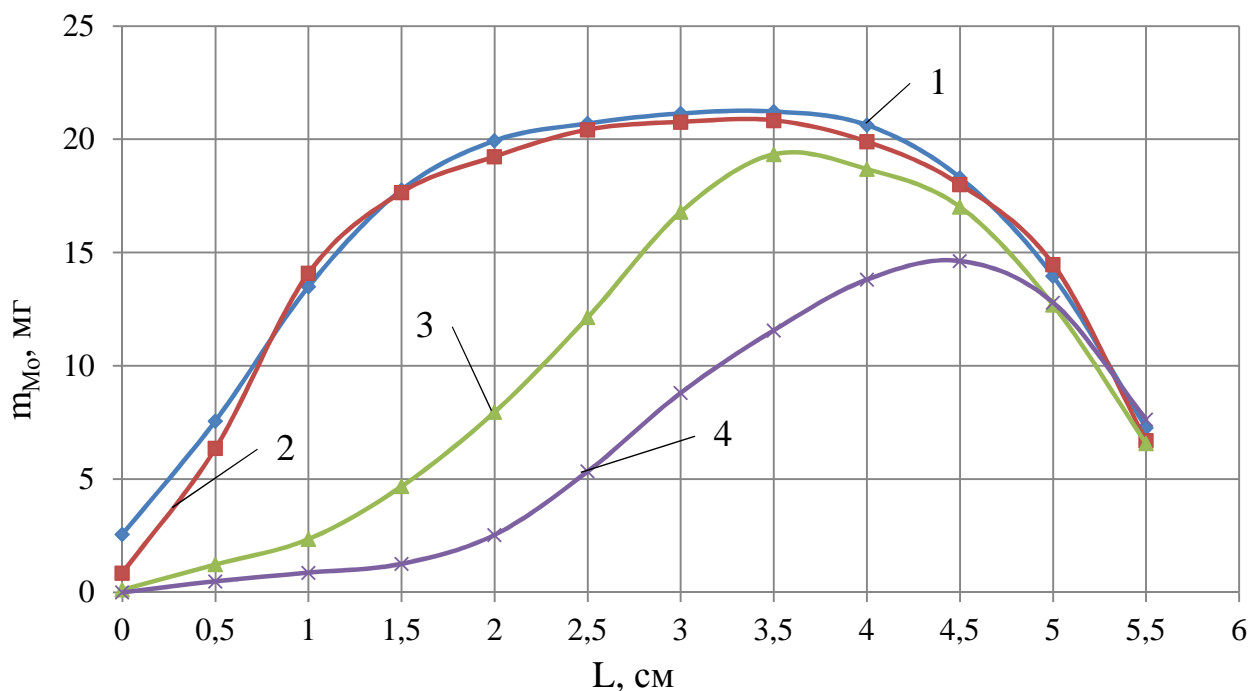


Рисунок 3.10 – Распределение  $\text{Mo}$  по длине колонок в зависимости от его адсорбированной массы, мг: 1 – 184,58; 2 – 179,34; 3 – 119,58; 4 – 79,76

Из представленных на рисунке зависимостей следует, что на входе всех колонок, независимо от концентрации молибдена в растворах ПМН, его адсорбированное количество примерно одинаково. Далее на зависимостях 1 и 2 (с предельными массами молибдена) наблюдается полное заполнение колонок по всей длине с максимальной величиной адсорбции. Для меньших концентраций максимум адсорбции достигается при пропорционально меньших значениях, что, видимо, обусловлено недостаточной скоростью адсорбции молибдена на активных центрах оксида относительно скорости прохождения раствора ПМН через колонки.

Исходя из полученных результатов, можно сделать два важных вывода. Первый о том, что при проведении «обратной зарядки» в направлении снизу-вверх для изготовления генераторов со стандартными потребительскими номиналами по активности выделяемого  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на день поставки 7,5 - 11,5 – 18,5 ГБк, в отличие от известных технологий [126-134], может быть использован один и тот же оксид M2 с максимальным закислением. При этом, не зависимо от



адсорбируемой массы и активности молибдена, достигается постоянная величина выхода  $^{99m}\text{Tc}$  из генераторов на уровне 85 - 90 %.

Второй вывод можно сделать исходя из анализа зависимостей рис. 3.10. Мы видим, что на колонке заданной длины с высотой слоя оксида 5,5 см, максимально может быть адсорбировано 0,184 г молибдена. При этом активность  $^{99m}\text{Tc}$ , выделяемого на третий день элюирования (регламентированный срок поставки генераторов в клиники) составляет 27,3 ГБк. Соответственно, для изготовления стандартных генераторов с номиналом 18,5 ГБк достаточно массы молибдена ~ 0,160 г. Согласно зависимостям рис. 3.10, такое количество молибдена может быть адсорбировано слоем оксида с высотой, меньшей, чем 5,5 см. Также как это, например, наблюдается при проведении адсорбции масс 0,120 и 0,080 г, для которых, судя по кривым 3 и 4, длина колонки может быть уменьшена на 1,0 - 1,5 см.

#### **3.4. Оптимизация размеров генераторной колонки для изготовления генераторов со стандартными потребительскими номиналами**

Из проведенного анализа зависимостей рис. 3.10 представляется возможным сокращение высоты хроматографической колонки за счет уменьшения слоя незадействованного сорбента в ее верхней части. Прямым следствием снижения размеров колонки явится соответствующее уменьшение габаритов генератора и общей массы его защитного контейнера.

Для экспериментальной проверки такой возможности были подготовлены генераторные колонки с внутренним диаметром 13 мм различной длины: 5,5 см (стандартная колонка, рис. 2.1), 4,5 и 4,0 см. Масса сорбента оксида алюминия в колонках соответственно составляла: 8,164 г; 6,831 г и 5,652 г. Подготовленные колонки установили в корпуса защитных контейнеров, подключили к установке (схема рис. 3.8) и провели их «зарядку» в направлении снизу-вверх раствором ПМН объемом 4 мл с концентрацией активированного молибдена 0,040 г/мл. Затем, после технологической (ТП) промывки через колонки дополнительно

пропустили по 30 мл 0,9 % раствора NaCl в направлении сверху-вниз. Все пропущенные растворы были отобраны в отдельные емкости для определения в них содержания «проскочившего» молибдена. Результаты определения приведены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Масса активированного молибдена, прошедшего в технологические смывы

№ колонки	$m_{Mo}$ , мг		
	H <sub>2</sub> O (10мл)	NaCl + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (15мл)	NaCl (30мл)
1	0,008	0,127	0,007
2	0,010	1,263	0,005
3	0,004	17,077	0,006

На основании полученных данных были произведены расчеты количества адсорбированного на колонках молибдена. Результаты представлены в табл. 3.14.

Таблица 3.14 – Масса адсорбированного на колонках молибдена и его содержание в технологических смывах

Колонка №	$m_{Mo}$ , мг		
	Введено	Адсорбировано	$\sum m_{Mo}$ в смывах
1	160	157,71	1,29
2	160	158,70	1,27
3	160	142,90	17,09

Из результатов таблицы 3.14 можно сделать вывод, что на колонке № 2, имеющей длину 4,5 см, устойчиво адсорбируется масса молибдена ~ 160 мг, достаточная для изготовления генератора с номиналом 18,5 ГБк. В отличие от нее, на колонке №3 высотой 40 мм наблюдается значительный проскок молибдена, что делает невозможным ее использование для этих целей. К такому же выводу можно прийти из результатов элюирования приведенных колонок, которое было проведено через 60 часов после их «зарядки». Данные по элюированию колонок приведены в таблице 3.15. Выбранная продолжительность

предкалибровка 60 часов соответствует времени, достаточному для транспортировки и поставки генераторов в клиники.

Таблица 3.15 – Характеристики элюатов из генераторных колонок № 1 - 3 через 60 часов после их изготовления

Колонка №	Элюат 1, ГБк	Элюат 2, ГБк	$B_{\beta}$ , %	РХЧ, %	РНП, $10^{-2}$ , %		$m_{Mo}$ , мкг/мл	
					1 смыв	2 смыв	1 смыв	2 смыв
1	19,00	2,74	87,40	99,30	0,361	0,325	0,150	0,100
2	19,60	2,85	87,30	99,60	0,751	0,405	0,190	0,120
3	17,20	1,75	90,80	98,90	0,735	0,302	0,770	0,230

Как следует из таблицы, все контролируемые параметры элюатов технеция-99м из колонки №2 находятся в допустимых пределах, соответствующих действующим нормативным требованиям [144], что доказывает возможность использования колонок длиной 4,5 см для изготовления генераторов стандартного потребительского номинала 18,5 ГБк.

По окончании элюационных испытаний, также как и в предыдущих случаях, было проведено сканирование колонок над сцинтилляционным детектором с коллимирующим устройством и исследованы закономерности распределения молибдена по их длине. Результаты сканирования представлены в табл. 3.16 и показаны на рис. 3.11.

Таблица 3.16 – Распределение Мо в генераторных колонках различной длины

L, см	$m_{i Mo}$ , мг		
	1	2	3
0	0,49	0	0
0,5	1,47	0	0
1,0	4,41	0,27	0
1,5	8,16	8,37	4,57
2,0	12,41	15,28	11,46
2,5	16,00	19,32	17,75
3,0	19,10	22,75	20,48
3,5	22,04	24,03	22,10

Продолжение таблицы 3.16

4,0	23,18	24,05	22,82
4,5	21,88	21,48	21,71
5,0	17,31	15,19	16,29
5,5	12,25	8,07	8,35
$m_{Mo}, \Gamma$	0,159	0,159	0,146
$m_{Ox}, \Gamma$	8,164	6,831	5,651

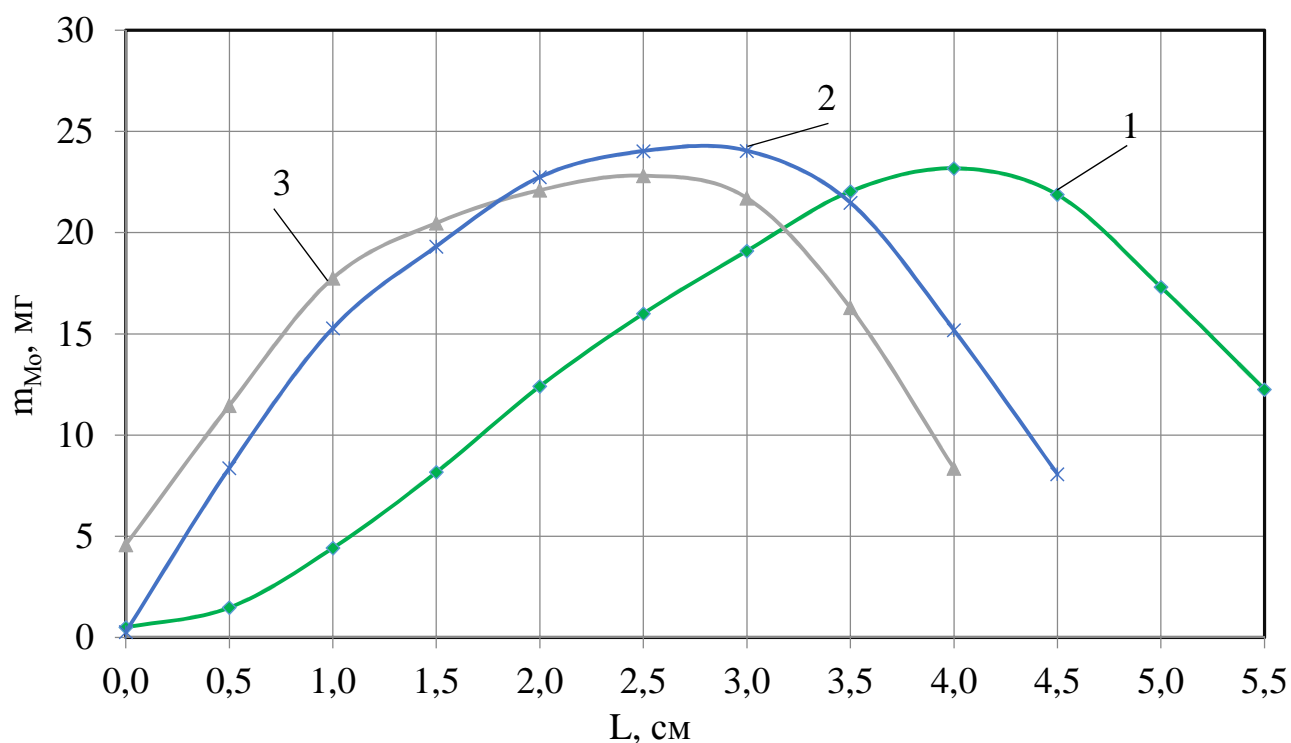


Рисунок 3.11 – Распределение Мо в генераторных колонках в зависимости от их длины: 1 – 5,5 см; 2 – 4,5 см; 3 – 4,0 см

Анализ зависимостей рис. 3.11 и представленных выше результатов позволяет сделать вывод, что выбранный размер хроматографической колонки 4,5 см является оптимальным для размещения необходимого количества сорбента, обеспечивающего устойчивую адсорбцию молибдена, требуемого для изготовления генераторов с номиналом 18,5 ГБк с учетом предкалибровки 60 часов. При этом достигается величина выхода  $^{99m}\text{Tc}$  более 87 % при радиохимической чистоте препарата выше 99 %.

### 3.5 Выводы по главе

1. В результате экспериментального изучения сорбционных характеристик нейтрального и кислого оксидов алюминия установлено, что при предельной кислотной обработке сорбенты имеют максимальную емкость по молибдену наряду с его минимальным содержанием в элюатах. При этом кислый сорбент М2 имеет лучшие показатели по обеим характеристикам и обеспечивает устойчивую адсорбцию молибдена в достаточно широком диапазоне изменения его массы, что послужило основанием его выбора в качестве основного сорбента для разработки технологии изготовления генераторов из активационного  $^{99}\text{Mo}$ .

2. При изучении влияния направления проведения «зарядки» генераторных колонок раствором ПМН на распределение молибдена в их рабочем объеме установлено, что при пропускании раствора в направлении снизу-вверх, молибден в колонке распределяется более компактно, чем при «зарядке» сверху-вниз. За счет этого достигается высокий элюационный выход технеция-99м на уровне 85-90 % в объеме физиологического раствора, не превышающем 7 мл, независимо от адсорбированной массы молибдена.

3. В результате проведенной оптимизации размеров генераторной колонки показано, что размер рабочей части хроматографической колонки 4,5 см является оптимальным для размещения необходимого количества сорбента, обеспечивающего устойчивую адсорбцию молибдена, требуемого для изготовления генераторов со стандартными потребительскими номиналами до 18,5 ГБк с предкалибровкой в 60 часов.

4. Применение для «зарядки» генераторной колонки способа подачи раствора ПМН снизу-вверх с последующим элюированием препарата в направлении сверху-вниз позволяет сократить размеры колонки и, соответственно, уменьшить габариты биологической защиты самого генератора в целом, что, наряду с удобством обращения, будет способствовать снижению стоимости транспортировки генераторов технеция-99м в медицинские учреждения.

#### **Глава 4. Разработка инновационной конструкции сорбционного генератора технеция на основе активационного молибдена-99**

Как было отмечено выше, используемые в мировой практике генераторы технеция-99м имеют различные формы и размеров корпусов. Наряду с этим их конструктивное исполнение достаточно редко претерпевает изменения. На сегодняшний день все конструкции генераторов по способу подачи на их колонку физиологического раствора и последующего выделения из них элюата технеция-99м можно условно подразделить на две группы:

- генератор с двухигольчатой системой элюирования;
- генератор с одноигольчатой системой.

Двухигольчатая система предполагает использования двух технологических флаконов, один из которых содержит физиологический раствор, а другой является вакуумированным. Флаконы поочередно накалываются на иглы генератора. При этом в первую очередь на линию подачи элюента помещают флакон с физиологическим раствором и только потом на линию отбора элюата устанавливают вакуумированный флакон. В результате, физиологический раствор под действием разности давлений в полостях флаконов, проходит через генераторную колонку, смывает с сорбента технеций-99м и по коммуникации в виде готового препарата «Натрия пертехнетат,  $^{99m}\text{Tc}$ » поступает в вакуумированный флакон. Вся описанная процедура требует повышенного внимания и четкости действий со стороны персонала при полном соблюдении норм радиационной безопасности.

Основным положительным моментом двухигольчатой системы является то, что она позволяет после получения препарата производить удаление из хроматографической колонки генератора остатков воды путем прокачивания через нее воздуха. В результате существенно снижается возможность неконтролируемого восстановления на оксиде алюминия пертехнетат-ионов технеция-99м (VII) до их более низкого валентного состояния за счет эффекта

радиолиза воды в перерывах между стадиями элюирования генератора, которое производят обычно с интервалом 24 часа.

В отличие от рассмотренной схемы, одноигольчатая система обслуживания генератора значительно проще и удобней для эксплуатации за счет использования здесь для выделения препарата лишь одного вакуумированного флакона. При этом физиологический раствор поступает на колонку из постоянно подключенного к ней полимерного пакета. Основным недостатком подобной компоновки элементов генераторной системы является то, что сорбент в хроматографической колонке находится в постоянном контакте с физиологическим раствором. В результате, как уже было отмечено выше, под воздействием радиолиза, вызываемого  $\beta$ -излучением материнского  $^{99}\text{Mo}$ , происходит восстановление пертехнетата. По данным работ [121,55], такой нежелательный эффект наблюдается уже при начальной активности  $^{99}\text{Mo}$  в генераторе около 250 мКи. Прямым следствием этого является снижение элюационного выхода технеция-99м из генераторной колонки, поскольку восстановленный технеций (IV) практически весь остается на сорбенте.

Отмеченные эффекты восстановления объясняются тем, что под воздействием ионизирующего излучения на оксиде алюминия могут появляться сольватированные электроны и положительные дырки, формирующие восстановительную среду в непосредственной близости от его поверхности. Для устранения этого эффекта в литературе предложено много методов. Одним из них является добавление в физиологический раствор окисляющего агента, типа  $\text{H}_2\text{O}_2$  или  $\text{NaOCl}$ . В другом случае [145], в качестве окислителей используют кислород, барбатируемый через раствор, хлорноватистокислый натрий, пербромат натрия и др. Однако такие добавки чаще всего ограничивают клиническое использование пертехнетата из-за неконтролируемого окисления, поскольку при изготовлении некоторых РФП проводят его последующее восстановление (обычно хлоридом олова).

Исходя из сказанного, решение задачи исследования потребовало создания высокоэффективной технологии «зарядки» генераторов технеция-99м и

разработки их оптимальной конструкции с учетом всех положительных технологических решений одноигольчатых и двухигольчатых генераторных систем.

#### **4.1 Разработка общей схемы и выбор основных узлов генератора технеция-99м**

Из приведенного выше обсуждения следует, что одним из наиболее важных технологических решений разрабатываемого генератора должна явиться возможность «осушения» генераторной колонки после процесса элюирования в сочетании с простотой проведения самой этой операции.

Для решения поставленной задачи нами было предложено произвести установку в коммуникацию подачи элюента трехходового вентиля, позволяющего отсекай поступление жидкости в колонку генератора с одновременной подачей в нее воздуха для просушки сорбента. Достаточно короткий период контакта корпуса вентиля с радиоактивной средой позволяет использовать для этих целей стандартное изделие, применяемое в медицине для работы с растворами. Внешний вид трехходового вентиля медицинского представлен на рис. 4.1.



Рисунок 4.1 – Трехходовой вентиль медицинский



Для подачи в генераторную колонку очищенного воздуха на одну из входных коммуникаций трехходового вентиля был установлен стерилизующий мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Использование вентиля такой конструкции позволяет производить обезвоживание сорбента и, как следствие, сводит к минимуму процессы радиолиза на его поверхности. Как показала экспериментальная проверка, в отличие от других известных генераторных технологий [125-130], использующих окисляющие реагенты, разработанная конструкция вентиля с мембранной насадкой обеспечивает возможность получения препарата технеция-99м с радиохимической чистотой на уровне 99.0 - 99.8 %. При этом для изготовления шприцевой мембранной насадки могут быть использованы, практически, любые марки мембранной ткани из гидрофильного материала с диаметром пор не более 0,22 мкм (рис. 4.2).



Рисунок 4.2 – Стерилизующий фильтр с гидрофобной мембраной 0,22 мкм

Как было отмечено выше, в одноигольчатых генераторах подача физиологического раствора осуществляется, в основном, из стандартных полимерных пакетов, различного объема. Необходимый объем раствора для двухнедельной работы генератора в режиме его двукратного элюирования в сутки по 7 мл, составляет 140 мл. С учетом дополнительного объема 45 - 50 мл, затрачиваемого на ТП-промывку генератора после его «зарядки», общий объем физиологического раствора, требуемый для эксплуатации генератора, не превысит 200 мл. Поэтому нами для разрабатываемой генераторной системы был выбран производимый в России стандартный полимерный контейнер с

физиологическим раствором объемом 250 мл. Внешний вид контейнера представлен на рис. 4.3.



Рисунок 4.3 – Полимерный контейнер с физиологическим раствором

Кроме рассмотренной выше системы подачи физиологического раствора для элюирования генератора, в его конструкцию, кроме того, должна входить система финишной стерилизации элюата на выходе из колонки, обеспечивающая стерильность получаемого препарата. В известных генераторных конструкциях эту роль выполняют шприцевые насадки, через которые проводится стерилизующая фильтрация элюата до его поступления во флакон – сборник. При этом к материалу мембраны фильтра применяется ряд серьезных требований, которые должны обеспечивать пригодность мембраны в течение всего периода эксплуатации установки. Мембрана должна достаточно легко пропускать порции физиологического раствора, то есть обладать гидрофильными свойствами, и в тоже время обеспечивать свободное прохождение воздуха для осушения колонки, то есть одновременно обладать и гидрофобными свойствами. Еще одно определяющее требование, формируемое условиями эксплуатации, - мембрана должна состоять из радиационно-стойкого материала. Из большого разнообразия применяемых материалов для формирования фильтрующих мембран, наиболее подходящими свойствами обладают фильтры производимые малыми сериями компанией «Millipore». Такие фильтры поставляются в индивидуальных стерильных упаковках, рис. 4.4.



Рисунок 4.4 – Фильтрующая насадка с комбинированной мембраной компании «Millipore»

Рассмотренные выше стандартные изделия (СИ), пригодные для использования в генераторных системах, были объединены нами в общую технологическую схему управления создаваемого генератора, представленную на рис.4.5.

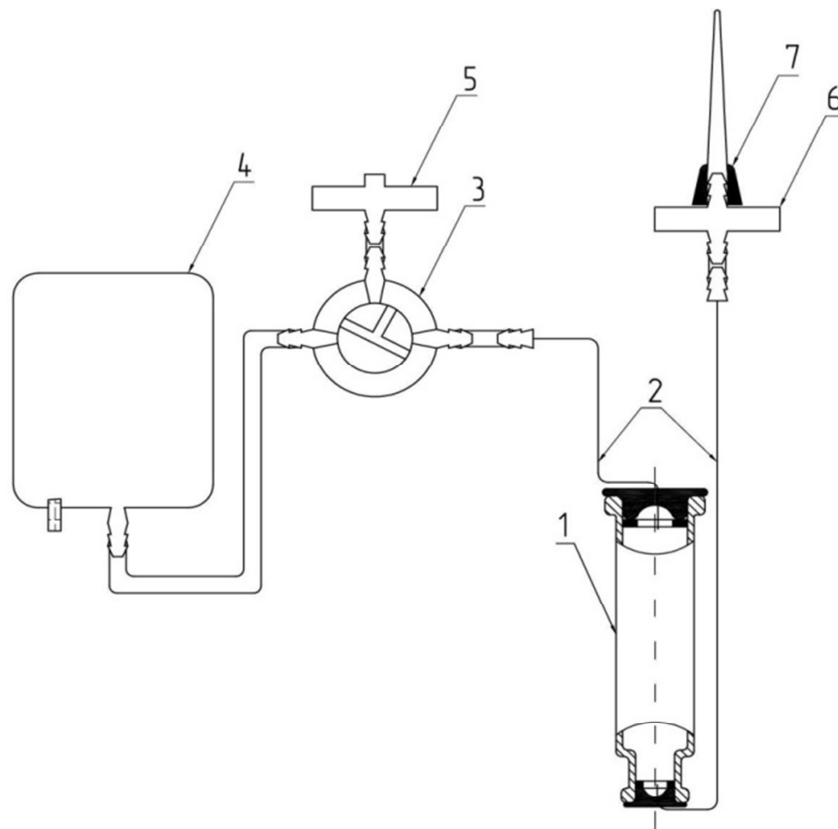


Рисунок 4.5 – Схема компоновки стандартного оборудования и отдельных узлов генератора технеция-99м: 1 – колонка генератора, 2 – коммуникации элюента и элюата, 3 – дозирующее устройство (СИ), 4 – контейнер полимерный с

физиологическим раствором (СИ), 5 –воздушный фильтр (СИ), 6 – стерилизующий фильтр (СИ), 7 – игла медицинская инъекционная (СИ)

Общий принцип работы схемы, представленной на рисунке 4,5, можно описать следующим образом. Для прокачки генератора технеция-99м используются вакуумированные флаконы, накалываемые на иглу (7). Уровень вакуума во флаконах должен быть достаточным для отбора 7 мл препарата. Вентиль (3) имеет два положения: «NaCl» и «Воздух». При подаче физиологического раствора в колонку генератора устанавливается в положение «NaCl» (положение отверстия в вентиле, соединяющее контейнер с физраствором с линией элюента). После на одноразовую медицинскую иглу (7) накалывают вакуумированный флакон. В результате созданного за счет этого разряжения воздуха в системе, физиологический раствор поступает из полимерной емкости через вентиль (3) в верхнюю часть колонки и вымывает из нее технеций-99м. Далее элюат проходит через стерилизующий фильтр (6) и после финишной стерилизации поступает в вакуумированный флакон. После достижения препаратом отмеченного на флаконе уровня, вентиль (3) переводят в положение «Воздух» (разрыв линии «контейнер с физраствором - коммуникация элюента»). В результате, подача жидкости в колонку прекращается и в нее начинает поступать воздух через мембранный фильтр (5). За счет этого из колонки выходят остатки физраствора с одновременным частичным просушиванием сорбента и подготовкой его в этом состоянии к следующему элюационному циклу. После элюирования флакон с полученным препаратом снимают с иглы (7), а на его место устанавливают защитный колпачок, обеспечивающий герметичность жидкостных коммуникаций.

Основное отличие разработанного генератора технеция от известных аналогов состоит в использовании одноигольчатой компоновки генератора технеция-99м в сочетании с возможностью просушивания сорбента в генераторной колонке после выделения препарата, что обеспечивает удобство эксплуатации генератора медицинским персоналом и получение заданной

активности элюата. Совокупность таких технологических решений, обеспечит высокие эксплуатационные показатели созданного генератора и будет в значительной мере способствовать продвижению безотходной технологии изготовления высокоактивных генераторов технеция-99м на мировой рынок.

#### **4.2 Обоснование выбора материала и расчет биологической защиты генератора технеция**

Как известно, большая часть ионизирующего излучения от генераторной пары  $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$ , (почти 90 %), приходится на долю гамма-квантов с энергией, изменяющейся в пределах от 0,01866 до 0,9610 МэВ. При этом наибольший квантовый выход 12,8 % имеет линия с энергией 0,7394 МэВ [146, 147]. Гамма-излучение с такой энергией обладает большой проникающей способностью и требует использования достаточно большой биологической защиты, которая выполняется обычно из свинца, обладающего хорошими поглощающими свойствами.

В работе при выборе материалов, обеспечивающих биологическую защиту генератора технеция-99м, нами было рассмотрено три варианта: использование свинца, виду его относительной доступности и низкой химической активности [148], а также обеднённого урана и вольфрам, менее доступных, но имеющих более высокую плотность и, следовательно, дающих возможность снижения габаритов защитного контейнера.

Как правило, генераторы технеция-99м, серийно выпускаемые мировыми производителями, имеют номинал активности выделяемого радионуклида технеция-99м в пределах 19 ГБк (0,5 Ки) на день поставки. Поскольку продолжительность транспортировки генератора технеция-99м до потребителя может существенно варьироваться в зависимости от его удаленности от места производства, возникает необходимость при его изготовлении учитывать время распада  $^{99}\text{Mo}$  с тем, чтобы активность технеция-99м соответствовала заказанному номиналу на момент доставки. Обычно такое усредненное время логистики

составляет 60 часов, хотя в некоторых случаях может достигать и 100 часов. С учетом этого, расчет толщины необходимой биологической защиты для генератора с номиналом, например, 19 ГБк нужно производить исходя из активности на уровне 55 ГБк (1,5 Ки). При этом, согласно действующим нормативным требованиям «НП-053-04» [149], максимальный уровень излучения в любой точке внешней поверхности транспортной упаковки генератора не должен быть более 200 мбэр/ч или 2 мЗв/ч. Соответственно, мощность дозы от источника  $D_u$  не должна превышать:

$$D_u = \frac{200 \cdot 10^{-3} \cdot 0,973}{3600} = 5,4 \cdot 10^{-5} P / c$$

где 0,973 – переводной коэффициент, бэр/Р, 3600 – время в секундах.

Согласно справочным данным [150], мощность дозы  $D_m$  от транспортируемой колонки с  $^{99}\text{Mo}$ , имеющей активность 1,5 Ки, на расстоянии 0,02 м равна:

$$D_m = \frac{1,5 \cdot 10^3 \cdot K_\gamma}{r^2 \cdot t} = \frac{1,5 \cdot 10^3 \cdot 1,675}{400 \cdot 3,6 \cdot 10^3} = 1,7 \cdot 10^{-3} P / c$$

где  $K_\gamma = 1,675$  – гамма-постоянная  $^{99}\text{Mo}$ ,  $t = 3600$  - время, с,  $r$  – расстояние от источника до точки измерения.

Исходя из полученных значений  $D_u$  и  $D_m$ , коэффициент ослабления  $K_{осл}$  будет равен:

$$K_{осл} = D_m / D_u = 31,5$$

Так как энергия излучения  $^{99}\text{Mo}$  составляет 739 кэВ, то по таблицам 5.43, 5.44 и 5.45 из справочника [150] найдем, что требуемая толщина защиты из свинца, вольфрама и обедненного урана для транспортного контейнера соответственно будет равна 44 мм, 29 мм и 23 мм.

Для сравнения, был проведен расчет толщины биологической защиты с использованием программного обеспечения «MicroShield» (рис.4.6). Программа предназначена для проектирования защиты от источника ионизирующего излучения, оценки его мощности с учетом специфики его расположения. В программе предусмотрены различные геометрии источников (сфера, цилиндр,

плоскость и др.). В рассматриваемом случае он представляет собой цилиндр с равномерно распределенной по объему активностью.

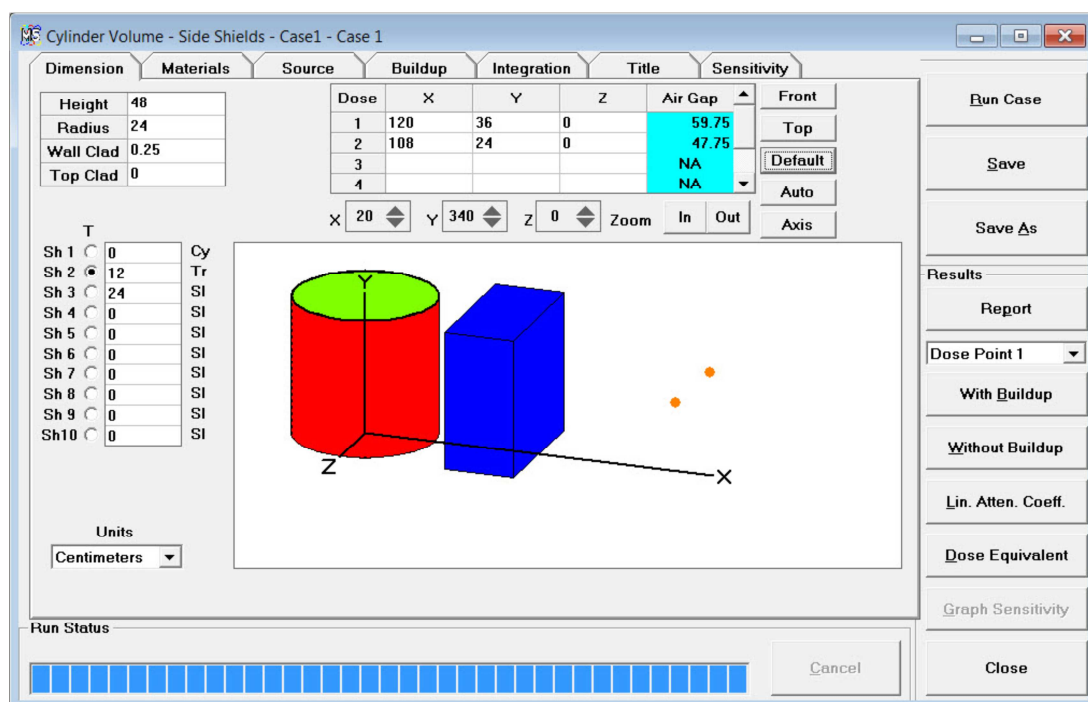


Рисунок 4.6 – Окно программы «MicroShield»

Для расчета толщины биологической защиты в программу необходимо ввести данные по источнику: геометрические параметры, активность, излучающий изотоп (радионуклид) и т.д. А также данные о материале, из которого предполагается изготовление биологической защиты. В нашем случае высота и диаметр активной части колонки составляют 45 мм и 13 мм соответственно. При этом активность радионуклида, расположенного внутри колонки, с учетом предкалибровки на распад при транспортировке, была принята равной 1,5 Ки.

Согласно данным, полученным при использовании программы «MicroShield», толщина защитного слоя из свинца, вольфрама и урана должна составлять 45 мм, 29 мм и 23 мм, соответственно, что достаточно хорошо согласуется с результатами расчетов, проведенных выше с учетом справочных данных о защитных свойствах выбранных материалов.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что защитная конструкция, выполненная из свинца, будет иметь сопоставимые размеры и массу с конструкциями из вольфрама и обедненного урана. Поэтому свинец, с учетом его рыночной доступности, был выбран нами в качестве наиболее оптимального материала для создания биологической защиты генератора.

Для экспериментального изучения защитных свойств свинца, выбранного нами в качестве материала для изготовления биологической защиты генератора технеция-99м, в качестве исходной модели была подготовлена кварцевая ампула диаметром 13 мм, повторяющая геометрию генераторной колонки, на внутреннюю поверхность которой на высоту 45 мм был нанесен слой обогащенного триоксида молибдена-98 массой 1,49 г (1 г по металлу). Затем ампула была облучена в центральном канале реактора ИРТ-Т в потоке нейтронов  $1,7 \cdot 10^{14}$  н/см<sup>2</sup>·с в течение времени 20 часов. После ампулу извлекли из канала и провели измерение полученной в ней активности молибдена-99 на гамма-спектрометре, которая на момент проведения испытаний составляла 1,5 Ки.

При последующем проведении испытаний эффективности защиты, вокруг ампулы были установлены предварительно подготовленные свинцовые пластины в виде замкнутого контура, на поверхности которых с помощью дозиметр-радиометр ДКС-96 измерялась мощность дозы. Все работы проводились в специализированном защитном боксе с применением дистанционного оборудования. Схема сформированной защиты приведена на рис. 4.7, результаты измерений активности представлены в табл. 4.1.



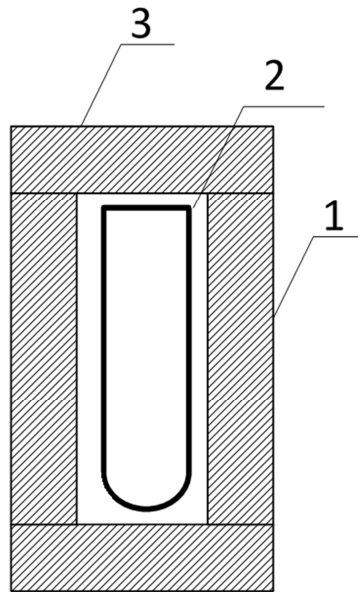


Рисунок 4.7 – Схема сформированной биологической защиты: 1 – защитный слой из свинца; 2 – ампула с молибденом; 3 – крышка контейнера из свинца)

Таблица 4.1 – Результаты измерений мощности дозы на поверхности защитного слоя

п/п	Толщина слоя защиты, мм	Мощности дозы на поверхности защиты, мбэр/ч
1	40	676
2	45	456
3	50	54
4	55	---

Из результатов, представленных в табл. 4.1, видно, что при норме максимального уровня излучения на поверхности транспортной упаковки 200 мбэр/ч, требуемый уровень биологической защиты обеспечивается слоем свинца 50 мм. Исходя из этого, была предложена схема защитного контейнера для генератора, представленная на рис. 4.8.

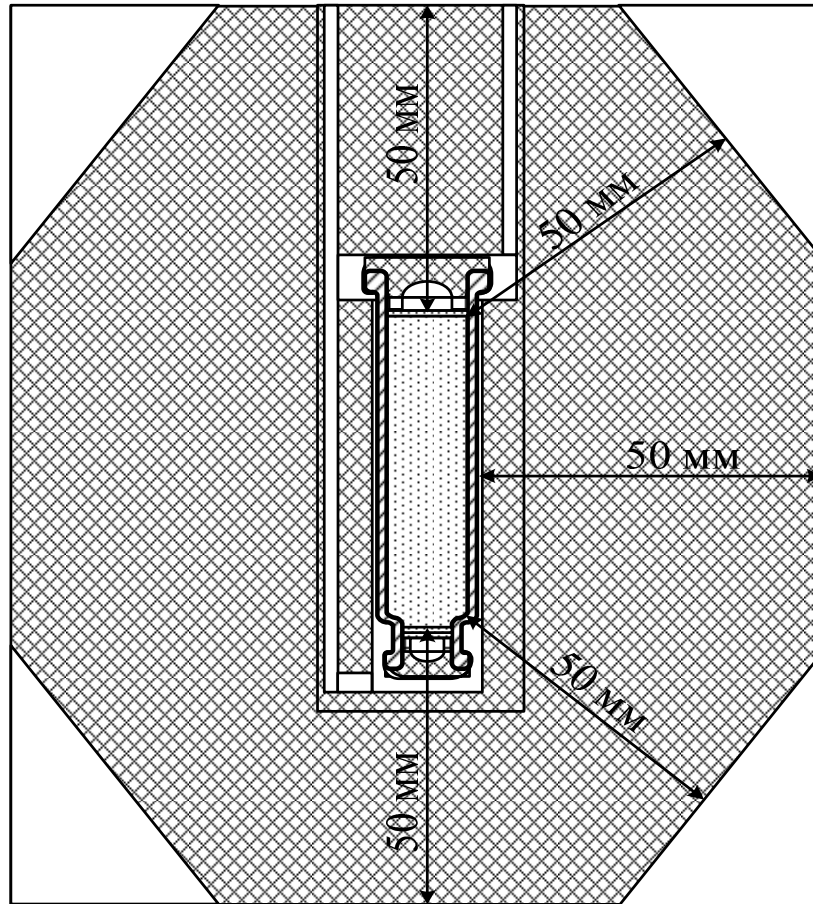


Рисунок 4.8 – Схема биологической защиты генератора технеция-99м

На основании схемы (рис. 4.8), с использованием прикладной программы AutoCAD 2014, была построена 3D модель биологической защиты, с помощью которой определен объем всех ее элементов. Согласно расчетам, общий объем защитного комплекта составил  $11,38 \text{ см}^3$ . Соответственно, его масса при плотности свинца  $11,34 \text{ г/см}^3$  будет равна  $12,9 \text{ кг}$  против  $\sim 16,5 \text{ кг}$  у аналогичных генераторов с колонками стандартной высоты и с такой же номинальной активностью. Все это позволит изготавливать удобные и достаточно легкие сорбционные генераторы с одновременным снижением стоимости их транспортирования.

### 4.3 Разработка конструкции корпуса генератора технеция-99м

Разработка конструкции корпуса генератора проводилась с учетом современных эстетических требований к внешнему виду подобных устройств и удобству их эксплуатации в условиях медицинских учреждений. Основными требованиями к выбору материала корпуса являлись его высокая прочность и легкость. Кроме того, этот материал должен обладать физиологической безвредностью, низкой токсичностью, постоянством физико-химических и механических свойств [151].

В объеме корпуса генератора должны конструктивно совмещаться свинцовый защитный контейнер с радиоактивной колонкой внутри и весь комплект вспомогательных элементов, включающий трехходовой вентиль, воздушный стерилизующий фильтр, жидкостный стерилизующий фильтр и полимерный пакет с физиологическим раствором. Детализированная схема корпуса со всеми необходимыми элементами представлена на рис. 4.9.

Корпус генератора должен выдерживать вес защитного контейнера, предотвращать его от смещений вместе с другим комплектующим оборудованием при транспортировке генератора и, в конечном итоге, препятствовать попаданию радиоактивных веществ в окружающую среду. Внешние габариты корпуса генератора, кроме того, должны соответствовать размерам противорадиационного защитного оборудования, имеющегося в радиологических лабораториях.

В мировой практике на протяжении многих лет корпус генератора технеция-99м традиционно изготавливался из нержавеющей стали, ввиду ее высокой прочности и коррозионной стойкости. Однако в последние годы многие страны: Франция, Австралия, Канада, в том числе и Россия (АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова») перешли на использование корпусов из пластических материалов, не намного уступающих нержавеющей стали по прочности, однако имеющих меньший вес.

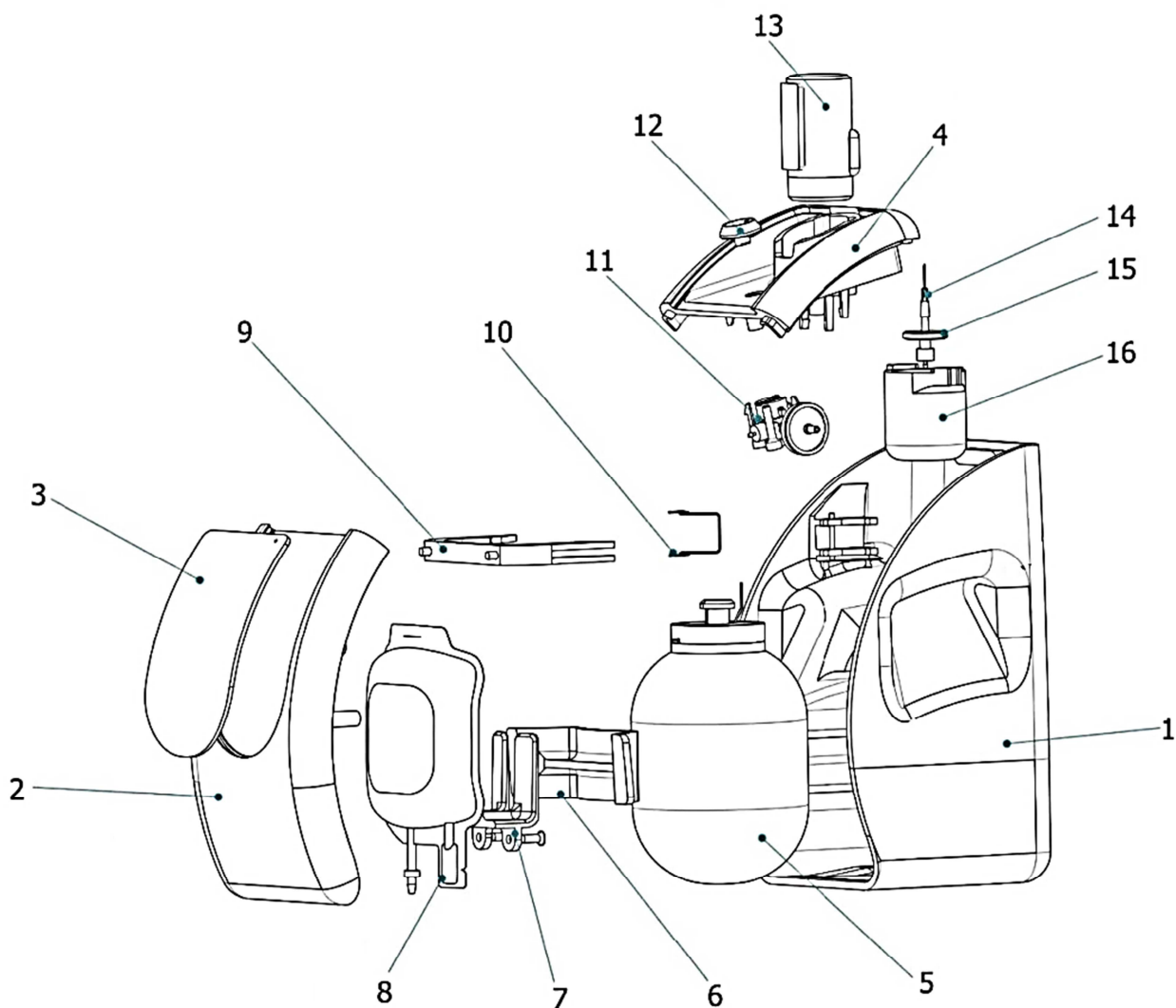


Рисунок 4.9 – Схема корпуса и расположение в нем основных узлов генератора технеция: 1 – корпус; 2 – крышка 1; 3 – створка; 4 – крышка 2; 5 – биологическая защита колонки; 6 – фиксатор БЗ; 7 – держатель полимерного пакета; 8 – полимерный пакет с физиологическим раствором (0.9 % NaCl); 9 – защелка БЗ; 10 – пружина; 11 – система подачи раствор/воздух; 12 – регулятор подачи NaCl/Воздух; 13 – флакон в защитном контейнере; 14 – игла медицинская для элюации; 15 – фильтр жидкостный; 16 – защитный стакан

Большим достоинством таких неметаллических композиционных материалов на основе полимеров (смол) является их способность под действием нагревания и давления формироваться в изделия с заданной формой. Для них характерны высокая устойчивость против коррозии, хорошие

электроизоляционные и теплоизоляционные свойства [152]. Кроме того полимеры и материалы на их основе, используемые для производства изделий медицинской техники, должны обладать повышенной химической стойкостью, отсутствием запаха, способностью выдерживать тепловую и радиационную стерилизацию [147].

На сегодняшний день широкое распространение в качестве материала корпусных изделий получила ударопрочная термопластическая смола АБС-пластик на основе сополимера акрилонитрила с бутадиеном и стиролом, производимый в виде однородных гранул различных цветов [153,154]. Этот же материал был использован нами для изготовления корпуса генератора технеция-99м.

В качестве основной технологии, используемой для изготовления корпусов приборов из АБС-пластика, рекомендуется литьё под давлением, осуществляемое обычно на термопластавтоматах (ТПА), при предварительном изготовлении пресс-форм на станках с ЧПУ [155]. При мелкосерийном и единичном производстве изготовление осуществляется чаще всего посредством механической обработки листовой пластмассы максимального сечения (фрезерование) либо путем быстрого прототипирования (3D-печать) [156]. В нашем случае изготовление экспериментальных корпусов генератора было произведено на Кафедре технологии машиностроения и промышленной робототехники Института кибернетики ТПУ с использованием пятикоординатных станков с ЧПУ. При этом работы проводились на основании конструкторской документации и лабораторного технологического регламента производства корпуса генератора технеция-99м, созданных с учетом общей схемы генератора и его узлов, представленных в разделе 4.1 диссертации. На спаренном рисунке 4.10, приведенном ниже, изображен внешний вид генератора технеция-99м в собранном и открытом состояниях.

Согласно разработанной нами технологической схеме, проведение «зарядки» генератора технеция-99м и его последующую комплектацию предполагается осуществлять в два этапа. На первом этапе проводят сборку и

набивку хроматографической колонки согласно пункту 2.3 второй главы диссертационного исследования, присоединение к ней жидкостных коммуникаций с последующей установкой готовой колонки в корпус биологической защиты. Далее сформированная сборка поступает на стадию «зарядки», где, согласно схеме рис. 3.9, ее устанавливают на позицию (8) и пропускают через хроматографическую колонку раствор ПМН в направлении снизу-вверх, а за тем ее технологическую промывку в том же направлении. После проведения «зарядки», защитный контейнер вместе с колонкой устанавливают в предназначенное место в корпусе, а к иглам колонки подключают коммуникации для проведения ее элюирования и получения готового препарата «Натрия пертехнетат,  $^{99m}\text{Tc}$ ». Затем корпус закрывают крышкой и с помощью радиометра проводят измерения уровня активности на его поверхности с фиксацией результатов в сопроводительных документах.

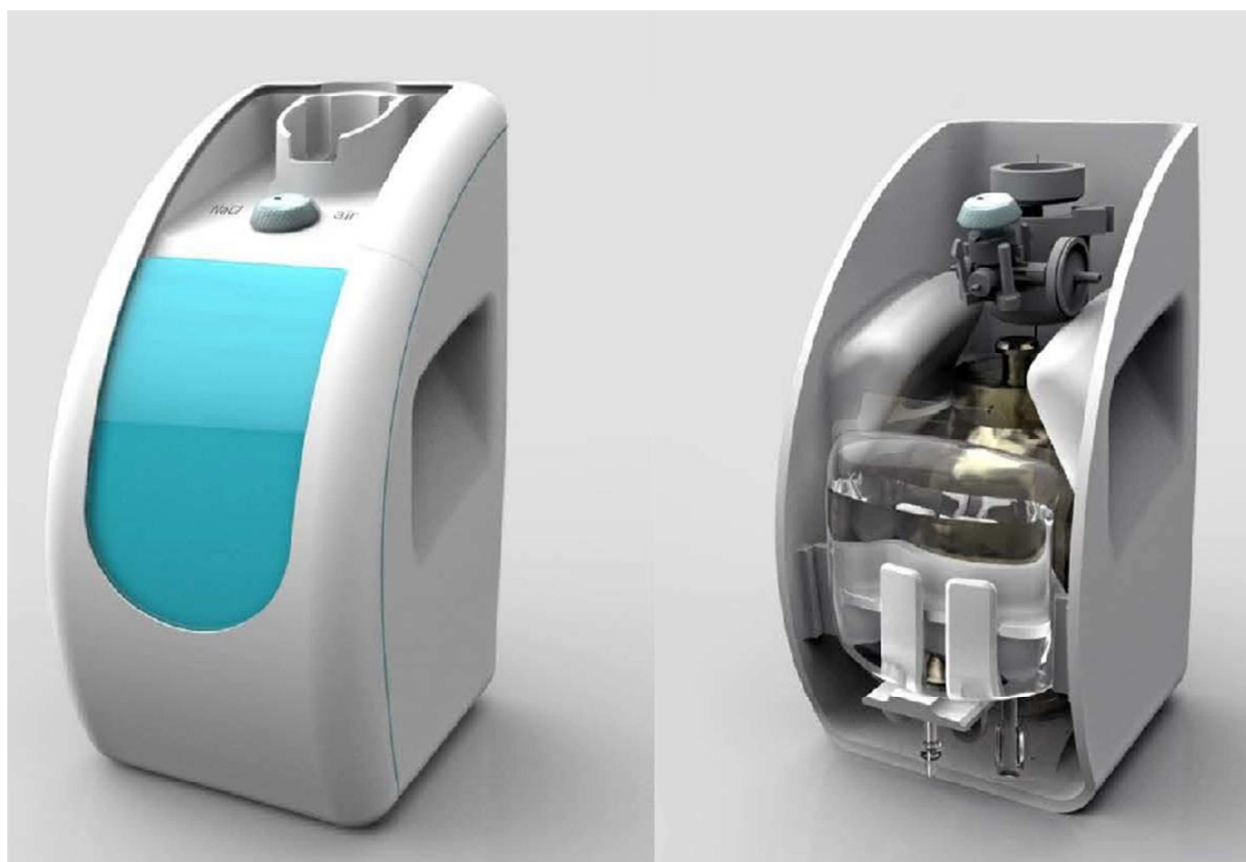


Рисунок 4.10 – Внешний вид разработанного генератора технеция

#### 4.4 Проведение технологических испытаний генератора

Для проверки эксплуатационных характеристик разработанного генератора технеция-99м была проведена одновременная «зарядка» 4-х генераторов из расчета изготовления установок с номиналом 19 ГБк по активности выделяемого технеция-99м с учетом логистической предкалибровки 60 часов. Все генераторы после технологической промывки были дополнительно промыты в направлении элюирования (сверху-вниз) 0,9 % раствором NaCl объемом 30 мл. За тем в течение недельного цикла было проведено элюирование генераторов порциями физраствора объемом 7 мл с последующим проведением контроля качества полученных препаратов по основным показателям: радиохимическая чистота, содержание радионуклидной примеси  $^{99}\text{Mo}$  и химической примеси неактивного молибдена, а также определением их объемной активности и величины элюационного выхода технеция-99м. Результаты всех измерений приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Результаты элюирования генераторов в течение 7 дней

№ генератора	День	Показатели качества			
		А, ГБк	Вэ, %	РНП, $10^{-2}$ , %	$m_{\text{Mo}}$ , мкг/мл
1	1	40,30	89,60	0,182	0,190
	2	31,20	89,90	0,171	0,174
	3	24,20	90,20	0,172	0,145
	4	18,80	91,50	0,164	0,132
	5	14,70	92,60	0,143	0,130
	6	11,10	92,90	0,124	0,125
	7	8,90	93,00	0,111	0,120
2	1	39,80	89,70	0,194	0,185
	2	30,90	89,80	0,182	0,171
	3	24,10	91,10	0,178	0,134
	4	18,70	92,50	0,161	0,112
	5	14,60	92,60	0,146	0,105
	6	11,30	93,90	0,112	0,095
	7	8,80	94,00	0,095	0,091

Продолжение таблицы 4.2

3	1	41,10	90,70	0,200	0,195
	2	31,80	90,80	0,192	0,162
	3	24,80	91,30	0,184	0,135
	4	19,30	92,40	0,161	0,121
	5	15,10	93,20	0,134	0,110
	6	11,70	94,30	0,121	0,103
	7	9,10	94,90	0,101	0,092
4	1	39,50	89,70	0,178	0,187
	2	30,70	91,10	0,147	0,167
	3	23,90	92,20	0,134	0,148
	4	18,60	92,90	0,134	0,142
	5	14,50	94,70	0,115	0,141
	6	11,30	94,80	0,096	0,124
	7	8,80	95,10	0,085	0,118

Из результатов, представленных в таблице можно сделать вывод, что выделенные из генераторов препараты по всем показателям качества (РХЧ >99,0 %; РНП >2·10<sup>-2</sup> % от активности <sup>99m</sup>Tc;  $m_{Mo}$  <0,2 мкг/мл) соответствуют нормативным требованиям [139-141]. Отсюда следует, что разработанная технология проведения «обратной зарядки» генераторных колонок в сочетании с предельной кислотной обработкой сорбента и надежной конструкцией установки, обеспечивает стабильную работу генераторов в течение всего установленного регламентом срока их эксплуатации и создает предпосылки для их серийного производства.

#### 4.5 Выводы по главе

1. С учетом экспериментально установленных в третьей главе размеров хроматографической колонки разработана инновационная конструкция сорбционного генератора, позволяющая используя одноигольчатую систему компоновки линии отбора препарата производить продувку генераторной колонки воздухом после выделения препарата и обеспечивать тем самым безводное хранение сорбента в период между элюированиями.



2. С учетом разработанной конструкции генератора технеция-99м произведен подбор стандартных комплектующих изделий и заказных позиций для изготовления экспериментальных образцов.

3. Проведены расчеты габаритов и сделан выбор материала для изготовления биологической защиты генераторной колонки. В качестве конструкционного материала из рассмотренного перечня металлов, таких как обедненный уран, вольфрам и свинец, был выбран свинец. Его применение позволяет изготовить биологическую защиту практически не уступающую по свойствам другим приведенным аналогам, но имеющую при этом более низкую рыночную стоимость.

4. Для изготовления опытных образцов элементов корпуса разработанного генератора выбран полимер – полиацеталь, соответствующий современным эксплуатационным и эстетическим требованиям.

5. Проведены технические испытания четырех опытных образцов разработанного генератора, результаты которых позволяют сделать вывод о полном соответствии выделенных из них препаратов технеция-99м действующим нормативным требованиям. Простота эксплуатации генератора и их надежность позволяют использовать их в медицинских учреждениях.

## Заключение

На сегодняшний день в мировом производстве генераторов технеция-99м для медицинской диагностики преимущественно используется молибден-99 выделяемый из продуктов деления облученного нейтронами урана-235, как правило, высокообогащенного. При этом образуется значительное количество долгоживущих радиоактивных отходов, требующих дорогостоящей, многостадийной переработки с последующей утилизацией. В тоже время, существует реальная возможность изготовления генераторов технеция-99м имеющих аналогичную активность по практически безотходной технологии с использованием реакции радиационного захвата  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  реализуемой на обогащенном (более 90 %) молибдене-98. На протяжении 15 лет такое производство успешно реализуется на базе исследовательского ядерного реактора ИРТ-Т Томского политехнического университета.

Основным недостатком такой технологии является низкая удельная активность нарабатываемого  $^{99}\text{Mo}$ . Следствием этого является большое содержание в облученном продукте носителя – неактивного молибдена-98. Это, в свою очередь, приводит к необходимости нанесения на генераторную колонку большой массы молибдена и требует использования для его адсорбции хроматографических колонок увеличенных размеров. В результате для выделения дочернего технеция-99м из таких колонок требуется повышенный объем физраствора, что приводит к снижению объемной активности препарата. Вторым осложняющим моментом является еще и то, что элюационный выход технеция-99м из генератора в значительной степени зависит от степени заполнения и распределения молибдена в генераторной колонке. При этом максимальная величина выхода достигается при практически полном заполнении молибденом всей колонки. Поэтому при изготовлении генераторов с различными потребительскими номиналами от 7,5 до 19 ГБк и более, с целью снижения непроизводительного расхода молибдена, возникала необходимость проведения различной предсорбционной кислотной обработки сорбента - оксида алюминия,

используемого для их изготовления. За счет этого, в колонках генераторов с малым номиналом создавалось меньшее количество активных центров адсорбции, а в колонках высокоактивных генераторов – большее. Все это создавало технологические неудобства при подготовке генераторов к проведению их «зарядки».

Для решения всех указанных проблем и обеспечения величины выхода технеция-99м на уровне 85-90 % из генераторов с любыми номиналами активности, в диссертационной работе была исследована возможность проведения «зарядки» колонок генераторов в направлении снизу-вверх с последующим их элюированием и выделением из них технеция-99м в обратном направлении. При выполнении исследований решены следующие задачи: экспериментальным путем определены области максимальной кислотной активации оксидов алюминия и их сорбционные характеристики по молибдену-99. Изучены закономерности распределения молибдена в генераторной колонке в зависимости от массы адсорбированного молибдена и определены величины элюационного выхода  $^{99m}\text{Tc}$  для различных адсорбированных на оксид масс молибдена-99. Оценен уровень потерь молибдена, образующийся в процессе обратной «зарядки» генераторов технеция-99м. На основании сделанной оценки профилей распределения молибдена в генераторной колонке проведены расчеты ее оптимальных размеров для изготовления генераторов с любым номиналом активности, а также размеров защитного контейнера генератора. Дополнительно решена задача разработки инновационной конструкции малогабаритного сорбционного генератора технеция на основе активационного  $^{99}\text{Mo}$ . Создана удобная для эксплуатации в медицинских лабораториях конструкция генератора технеция-99м, позволяющая использовать одноигольчатую компоновку и одновременно обеспечивать сохранность сорбента в осушенном состоянии во время межэлюационных перерывов.

Полученные результаты проведенных исследований диссертационной работы дают возможность сформулировать следующие выводы:

1. На сегодняшний день основное мировое производство  $^{99}\text{Mo}$  с высокой удельной активностью для изготовления генераторов технеция-99м осуществляется на ядерных реакторах по реакции деления урана-235 –  $^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})$  с использованием мишеней высокообогащенного ( $>90\%$ )  $^{235}\text{U}$ . Альтернативная возможность безотходного получения  $^{99}\text{Mo}$  может быть реализована на ядерных реакторах по реакции  $^{98}\text{Mo}(\text{n},\gamma)^{99}\text{Mo}$  путем облучения нейтронами обогащенного молибдена-98 или молибдена природного состава, а также на ускорителях заряженных частиц из молибдена-100 по реакциям  $^{100}\text{Mo}(\gamma,\text{n})^{99}\text{Mo}$  и  $^{100}\text{Mo}(\text{p},\text{pn})^{99}\text{Mo}$ . Главный недостаток этих технологий – низкая удельная активность нарабатываемого  $^{99}\text{Mo}$ . Использование такого сырья для получения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  с высокой объемной активностью требует, в случае изготовления наиболее удобных в эксплуатации хроматографических генераторов, нанесения на их колонки большой массы активированного молибдена. Реализация такой технологии связана с решением задач подготовки оксидов к проведению устойчивой адсорбции заданных количеств молибдена, препятствующих его попаданию в элюат, и получению доказательств соответствия качества выделяемого из генератора препарата всем нормативным требованиям.

2. В результате экспериментального изучения сорбционных характеристик нейтрального и кислого оксидов алюминия установлено, что при предельной кислотной обработке сорбенты имеют максимальную емкость по молибдену наряду с его минимальным содержанием в элюатах. При этом кислый сорбент имеет лучшие показатели по обоим этим показателям и обеспечивает устойчивую адсорбцию молибдена в достаточно широком диапазоне изменения его массы, что послужило основанием для его выбора в качестве основного сорбента применяемого при разработке технологии изготовления генераторов с использованием активационного  $^{99}\text{Mo}$ .

3. На основе полученных данных по изучению влияния направления проведения «зарядки» генераторных колонок раствором полимолибдата на распределение молибдена в их объеме установлено, что при прохождении

раствора через колонку в направлении снизу-вверх наблюдается более компактное распределение молибдена в ее объеме, чем при «зарядке» сверху-вниз. За счет этого достигается высокий элюационный выход  $^{99m}\text{Tc}$  на уровне 85-90 % независимо от адсорбированной массы молибдена и степени заполнения им объема колонки. Кроме того, примененный способ «обратной зарядки» позволяет сократить габариты генераторной колонки и, соответственно, самого генератора в целом.

4. Проведена оптимизация размеров генераторной колонки для изготовления генераторов технеция-99м со стандартными потребительскими номиналами 7,5 - 18,5 ГБк. Экспериментально доказано, что параметры хроматографической колонки: диаметр 13 мм и высота рабочей части 45 мм являются оптимальным для размещения необходимого количества сорбента, обеспечивающего устойчивую адсорбцию требуемой массы молибдена для изготовления генераторов с активностью до 18,5 ГБк с учетом предкалибровки 60 часов. При этом достигается величина выхода  $^{99m}\text{Tc}$  более 87 % при радиохимической чистоте препарата выше 99 %.

5. С учетом установленных размеров колонки разработана инновационная конструкция сорбционного генератора, позволяющая производить продувку генераторной колонки воздухом после выделения препарата и обеспечивающая безводное хранение сорбента в период между элюированиями в сочетании с одноигольчатой системой компоновки линии отбора препарата. Произведен подбор стандартных комплектующих изделий для изготовления экспериментального образца.

6. Проведены расчеты габаритов и сделан выбор материала для изготовления биологической защиты генераторной колонки. Из перечня металлов, обычно используемого для этих целей, таких как обедненный уран, вольфрам и свинец, в качестве конструкционного материала, выбран свинец, практически не уступающий по защитным свойствам приведенным аналогам, но имеющий при этом более низкую рыночную стоимость. Для изготовления элементов корпуса

разработанного генератора был использован полимер - полиацеталь, соответствующий современным требованиям.

7. Получены результаты технических испытаний четырех опытных образцов разработанного генератора, которые позволяют сделать вывод о полном соответствии выделенных из них препаратов технеция-99м действующим нормативным требованиям, а также о полной пригодности самих генераторов для использования в практической медицине.

Внедрение созданной в процессе выполнения диссертационного исследования технологии изготовления сорбционных генераторов на основе активационного  $^{99}\text{Mo}$  в практику, после проведения их технических испытаний и получения соответствующих разрешительных документов, будет способствовать созданию экологически чистых производств на широко распространенных в мире среднепоточных исследовательских ядерных реакторах и ускорителях заряженных частиц, имеющих по своим техническим характеристикам возможность производить активационный  $^{99}\text{Mo}$  из обогащенного молибдена.

**Перспективы дальнейшей разработки темы исследования** заключаются в наработке опытных партий молибдена-99 с удельной активностью более 20 Ки/г на таких ядерных реакторах как ИРМ и некоторых установках НИИАР для изготовления генераторов имеющих активность 19 ГБк с учетом предкалибровки 150 и более часов, что позволит производить поставку генераторов технеция-99м в удаленные районы РФ, а также компенсировать время затрачиваемое на таможенное оформление при выходе на международные рынки.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Автор выражает благодарность сотрудникам лаборатории №31 ЯР УНЦ ИЯР ФТИ Национального исследовательского Томского политехнического университета за помощь и содействие, оказанные во время проведения исследований.

Также автор выражает благодарность сотрудникам отделения радионуклидной диагностики ТНИМЦ (бывшего Томского НИИ Онкологии).

Особую благодарность автор выражает своему научному руководителю профессору, доктору технических наук Скуридину Виктору Сергеевичу за его помощь, бесценные советы и переданный им научный опыт, оказавший решающее значение в разработке технологической схемы нового генератора технеция-99м.

### Список литературы

1. Кодина, Г.Е. Статус и процесс использования радиофармпрепаратов технеция-99м в России / Г.Е. Кодина, В.Н. Корсунский // Радиохимия.- 1997. - т.38. - №5. – с. 385 – 388.
2. Беляев, С.Т. Производство радионуклидов и их использование в медицине (Аналитический обзор) / С.Т. Беляев, А.А. Васильев, Н.С. Марченков, А.Б. Малинин // МЦНТИ, М. – 1988. – С. 2.
3. Изотопы: свойства, получение / Н.С. Марченков; под. Ред. В.Ю.Баранова. – М.: ИздАТ, 2000. – С. 406 – 429.;
4. Физика визуализации изображений в медицине / под.ред. С. Уэбба: в 2х томах. – М.: Мир, 1991. – Т.1. – С. 190 – 318.
5. Gryntakis, E.M. A compilation of Resonance Integrals from Hydrogen to Fermium / E.M. Gryntakis, J.I. Kim // J. Radioanal. Chem.- 1983. - V.76. – No 2. – P. 385.
6. Bourges, J. On the French Project developed in the 1980s for the Production of  $^{99}\text{Mo}$  from the Fission of  $^{235}\text{U}$  / J. Bourges, C. Madic, G. Koehly, T. H. Nguyen, D. Baltes, C. Landesman, A. Simon // Nucl. Technology. – 1996. – V. 113. – No 2. – P. 204.
7. Caretta, R.M. We have no Technetium //J. Nucl. Med. – 1994. – V. 35. – No 7. – P. 24.
8. Van Delft, D. Nuclear diagnostics in Petten // Eur. J. Nucl. Med.- 1996. - V. 23.- No 1. - P. 109-110.
9. Скуридин, В.С. Изучение закономерностей адсорбции  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{VII})$  на активированном оксиде алюминия / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, В.Л. Садкин, А.С. Рогов, Н.В. Варламова, Е.А. Нестеров // Известия вузов. Физика. - 2012 - Т. 55 - №. 11/2. - С. 287-291.
10. Скуридин, В.С. Создание автоматизированного модуля для экстракционно-хроматографического разделения генераторной пары Мо-99/Тс-



$^{99m}\text{Tc}$  / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, А.С. Рогов, Е.А. Нестеров, В.Л. Садкин, Н.В. Варламова, Л.А. Ларионова // Радиохимия. - 2014 - Т. 56 - №. 2. - С. 161-164.

11. Скуридин, В.С. Факторы, влияющие на элюационные характеристики сорбционных генераторов технеция- $^{99m}\text{Tc}$  / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, А.С. Рогов, Е.А. Нестеров, В.Л. Садкин, Л.А. Ларионова // Известия вузов. Физика. - 2015 - Т. 58 - №. 2/2. - С. 139-142.

12. Скуридин, В.С. Изучение процесса сорбции технеция- $^{99m}\text{Tc}$  на оксидах алюминия / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, В.Л. Садкин, А.С. Рогов // Всероссийская научная школа по аналитической химии: Материалы, Краснодар, 2-8 Октября 2011. - Краснодар: Офис-Альянс, 2011 - С. 116.

13. Скуридин, В.С. Разработка метода подготовки сорбента для производства высокоактивных генераторов  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  на основе обогащенного  $^{98}\text{Mo}$  / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, В.Л. Садкин, А.С. Рогов // Радиохимия. - 2012 - Т. 54 - №. 4. - С. 360-363.

14. Скуридин, В.С. Автоматизированный модуль получения радиоизотопа технеция- $^{99m}\text{Tc}$  / В.С. Скуридин, Ю.И. Солдатов, А.С. Рогов, В.В. Зукау, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, Н.В. Варламова, В.Л. Садкин, Е.А. Ильина, Л.А. Ларионова // Известия вузов. Физика. - 2015 - Т. 58 - №. 2/2. - С. 135-138.

15. Скуридин, В.С. Разработка автоматизированного модуля для получения препаратов  $^{99m}\text{Tc}$  / В.С. Скуридин, В.В. Зукау, Ю.И. Солдатов, А.С. Рогов // Известия вузов. Физика. - 2011 - Т. 54 - №. 11/2 - С. 327-331;

16. Скуридин, В.С. Изучение адсорбции  $^{99m}\text{Tc}$  на оксиде алюминия / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, В.Л. Садкин, А.С. Рогов // Радиохимия. - 2011 - Т. 53 - №. 5. - С. 448-451

17. Скуридин, В.С. Способ изготовления хроматографического генератора технеция- $^{99m}\text{Tc}$  из облученного нейтронами молибдена-98 :патент 2403640 RU. МКИ G21G4/08, C01G99/00 / Скуридин В.С., Стасюк Е.С. .- Заявитель и патентообладатель Томский политехнический университет. – 2010.

18. Skuridin, V.S. Production and Medical-Biological Tests of Nanocolloids on the Basis of Aluminum Oxide Labeled by Technetium- $^{99m}\text{Tc}$  / V.S. Skuridin, E.S.

Stasyuk, V.L. Sadkin, E.A. Nesterov, N.V. Varlamova, A.S. Rogov // *Nanomaterials: Applications and Properties: Proceedings of the International Conference, Sumy, September 17-22, 2012.* - Sumy: Sumy State University, 2012 - V. 1 - P. 1-4.

19. Skuridin, V.S. Development of an Automated Unit for Extraction-Chromatographic Separation of the  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  Generator Couple / V.S. Skuridin, E.S. Stasyuk, A.S. Rogov, E.A. Nesterov, V.L. Sadkin, N.V. Varlamova, L.A. Larionova // *Radiochemistry.* - 2014 - V. 56 - №. 2. - P. 189-193.

20. Skuridin, V.S. A Procedure for sorbent pretreatment for the production of high-activity  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generators based on enriched  $^{98}\text{Mo}$  / V.S. Skuridin, E.S. Stasyuk, E.A. Nesterov, V.L. Sadkin, A.S. Rogov // *Radiochemistry.* - 2012 - V. 54 - №. 4. - P. 391-394.

21. Rogov, A.S. Research to create a miniature generator of technetium-99m / A.S. Rogov, V.S. Skuridin, E.S. Stasyuk, E.A. Nesterov, E.A. Iljina // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* - 2015 - V. 42, Supplement 1. - P. 491.

22. Скуридин, В.С. Разработка хроматографических генераторов технеция-99м на основе  $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ . / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, Е.В. Чибисов, А.И. Рябчиков, В.М. Головков // *Известия ВУЗов, ж. Физика* № 10/3.-2007.- С. 240-244.

23. Скуридин, В.С. Исследование процессов адсорбции молибдена на оксидах алюминия / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.В. Чибисов, Е.А. Нестеров, В.М. Головков // *Тез. докл. 6-ой межд. конф. «Ядерная и радиационная физика».* – Алматы, Казахстан, 2007. – С. 606 – 607.

24. Caretta, R.M. We have no Technetium // *J. Nucl. Med.*, 1994, v. 35, No 7, P. 24.

25. Van Delft, D. Nuclear diagnostics in Petten // *Eur. J. Nucl. Med.*- 1996. – V. 23.- No 1. - P. 109-110.

26. Eckardt, A. Fission Molybdenum-99 Production and Nuclear Safety in the AMOR-1 / A. Eckardt, K. Runge, K. Jantsch // *Isotopenpraxis.* – 1990. – V. 26. – No 3.- P. 140-141.

27. Прусаков, В.Н. Получение технеция-99м из облученного молибдена-98 на централизованном экстракционном генераторе для медико-биологических исследований в ИБФ МЗ СССР / В.Н. Прусаков, Ю.И. Верещагин, Н.В. Комаров // Отчет ИАЭ им. И.В. Курчатова № 70/3087, 1987.- С. 5-6.

28. Christian, B.T. Improving the radionuclidic purity of Tc-94m for PET imaging // Appl. Radiat. and Isotopes V.46. – No 2 (1995) P. 69–73.

29. Illan, C.D. Evaluation of a recoil-escape fibre target using  $^{94}\text{Mo}(p,n)^{94\text{m}}\text{Tc}$  to produce  $^{94}\text{TcO}_4$  - precursor for radiolabeled compounds useful in positron emission tomography / C.D. Illan, B.W. Wieland // Proc. 23rd Annual EMBS Int. Conf., Istanbul, 2001, IEEE EMB, Piscataway, NJ (2001).

30. Nagai, Y. Production of  $^{99}\text{Mo}$  for Nuclear Medicine by  $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$  / Y. Nagai, Y. Hatsukwa // J. Phys. Soc. Japan 2009, –V. 78, –№3, –P. 33201.

31. Beaver, J.E., Hupf, H.B., Production of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  on a medical cyclotron: a feasibility study / J.E. Beaver, H.B. Hupf // Journal of Nuclear Medicine 1971, –V. 12, –№11, – P. 739–41.

32. Chattopadhyay, S. A novel  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  delivery system using (n,y)  $^{99}\text{Mo}$  adsorbed on a large alumina column in tandem with Dowex-1 and AgCl columns / S. Chattopadhyay, M.K. Das, SK. Sarkar, P. Saraswathy, N. Ramamoorthy. // Applied Radiation and Isotopes V – 57. – (2002). – P. 7–16.

33. Guhlke, S. Simple new method for effective concentration of Re-188 solutions from alumina-based W-188-Re-188 generator / S. Guhlke, A.L. Beets, K. Oetjen, S. Mirzadeh, H.J. Biersack, F.F. Knapp // J. Nucl. Med. 2000, – V. 41, – №7. – P. 1271–1278.

34. Knapp, F.F. “The development and use of radionuclide generators in nuclear medicine — recent advances and future perspectives”, Modern Trends in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy (Proc. Symp. Lisbon, 1998) // IAEA-TECDOC-1029, IAEA, Vienna (1998).

35. Sarkar, S.K. Post-elution concentration of  $(\text{TcO}_4^-)^{99\text{m}}\text{Tc}$  by a single anion exchanger column I: Feasibility of extending the useful life of column chromatographic

$^{99m}\text{Tc}$  generator / S.K. Sarkar, G. Arjun, P. Saraswathy, N. Ramamoorthy // App. Radiat. Isot. 2001, – V. 55, – №4. –P. 561–567.

36. Sarkar, S.K., G. Arjun., P. Saraswathy, N. Ramamoorthy Post-elution concentration of  $(\text{TcO}_4^-)\text{-Tc-99-O-m}$  by a single anion exchanger column: II. Preparation and evaluation of jumbo alumina column chromatographic generator for Tc-99(m) / S.K. Sarkar, G. Arjun, P. Saraswathy, N. Ramamoorthy // Nucl. Med. Comm. 2001, – V 22, – № 4, – P. 389–397.

37. Qaim, S.M., Production of high purity Tc-94m for positron emission tomography studies // Nucl. Med. Biol. V. 27 №4 (2000) P. 323–328.

38. Nickles, R.J. Technetium-94m-Teboroxime - Synthesis, Dosimetry and Initial PET Imaging Studies / R.J. Nickles, A.D. Nunn, C.K. Stone, B.T. Christian // J. Nucl. Med. 1993, – V. 34, – № 7, – P. 1058–1066.

39. Куренков, Н.В. Радионуклиды в ядерной медицине (получение и использование) ФЭИ-2429 / Н.В. Куренков, Ю.Н. Шубин // Обнинск. - 1995. – С.3.

40. Виденский, В.Г., Рецензия на: Облучение населения США за счет медицинских диагностических процедур / В.Г. Виденский, В.Г. Петин // NCRP Report No. 100,1989. - P.103. Мед. радиология – 1990. - Т. 35. - № 6. - С.50.

41. Non-HEU production technologies for molybdenum-99 and technetium-99m. — Vienna : International Atomic Energy Agency, 2013. p. ; 29 cm. — (IAEA nuclear energy series, ISSN 1995–7807 ; no. NF-T-5.4) STI/PUB/1589

42. Druce, M. Medical Radioisotope Production – The Australian Experience // Trans. Amer. Nucl. Soc.- 1996. - V.74. - P. 130.

43. Кочнов, О.Ю. Опыт модернизации производства осколочного  $^{99}\text{Mo}$  на ядерном реакторе ВВР-Ц / О.Ю. Кочнов, В.В. Поздеев // Ядерная физика и инжиниринг, г. Москва, 2012 г.

44. Гуреев, Е.С. Способ изготовления стерильного генератора технеция-99м. А.с. СССР № 1679896 G 21 G 4/08 // Е.С.Гуреев, С. Хужаев, А. Султанов, Заявл. 03.10.1985. ДСП/

45. Гуреев, Е.С. Способ выделения технеция-99м. А.с. СССР № 1762669 G 21 G 4/08 / Е.С. Гуреев, С. Хужаев, А. Султанов, П.К. Хабибуллаев. // Заявл. 10.03.1985. ДСП.
46. Скуридин, В.С. Методы и технологии получения радиофарм-препаратов: учебное пособие // Национальный исследовательский Томский политехнический университет (ТПУ). — Томск: Изд-во ТПУ, 2013. — С. 139.
47. Sameh, A.A. “Production of fission Mo-99 from LEU uranium silicide target materials”, Proc. Sym. Isotope and Radiation Applications // Institute of Nuclear Energy Research, 2000, Taiwan, China 2000.
48. OECD NUCLEAR ENERGY AGENCY, The Supply of Medical Radioisotopes: Review of Potential Molybdenum-99/Technetium-99m Production Technologies // OECD, Paris 2010.
49. MCDonell, W.R. High-Performance Uranium-Metal Fuels for Savannah River Reactors / W.R. MCDonell, G.R. Caskey, C.L. Angerman, // Symposium on 50 Years of Excellence in Science and Engineering at the Savannah River Site May 17 Aiken, SC, USA (2000) 23–30.
50. Novotny, D. Procedure of Small Scale Production of Mo-99 on the Basis of Irradiated Natural Uranium Target / D. Novotny, G. Wagner, // Consultant’s Report on Small Scale Fission Molybdenum-99 Production from Low Enriched Uranium (LEU) , Vienna, 2003, IAEA, Vienna (2003).
51. A Report of National Academy of Sciences. (Molybdenum-99 for Medical Imaging) Additional copies of this publication are available for sale from the National Academies Press, 500 Fifth Street [Электронный ресурс] // NW, Keck 360, Washington, DC 20001; (800) 624-6242 or (202) 334-3313; <http://www.nap.edu>.
52. Cheng, W.L. Study on the Separation of Molybdenum-99 Recycling of Uranium to Water Boiler Reactor / W.L. Cheng, C.S. Lee, C.C. Chen, Y.M. Wang, G. Ting // Appl. Rad. Isot. – 1989. - V.40. – No 4. - P.315-324.
53. Glenn, D.E. Production of Molybdenum-99 using Solution Reactors / D.E. Glenn, S. Heger, R. Ball // Trans. Amer. Nuc. Soc. – 1996. - V.74. - P. 138-139.

54. Болдырев, П.П. Создание в РНЦ “Курчатовский институт” демонстрационного ядерно-технологического комплекса производства осколочного  $^{99}\text{Mo}$  на базе растворного реактора “Аргус” / П.П. Болдырев, В.В. Борзенков, В.С. Голубев, О.И. Грудкин // 12 ежегодная конф. Ядерного общества России “Исследовательские реакторы: наука и высокие технологии”. 25-29 июня, 2001. Димитровград, ГНЦ НИИАР. – С. 257.
55. Zhuikov, B.L. Production of medical radionuclides in Russia: Status and future // *Applied Radiation and Isotopes*, 2014, V. 84, P. 48–56.
56. Cifka, J. Some factors influencing the elution of technetium – $^{99\text{m}}\text{Mo}$  Generators / J. Cifka, P. Vesely // *Radiochim. Acta.* – 1971. - No 16. - p. 30.
57. Colombetti, L.G. Study of the Purity of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Sublimed from Fission  $^{99}\text{Mo}$  and the Radiation Dose from the Impurities / L.G. Colombetti, V. Husak, V. Dvorak // *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* – 1974. - No 25. - P. 35-41.
58. Dehai, Z. Hehuaxue yu fangshe huahue / Z. Dehai, X. Degao, C. Vangchu // *J. Nucl. Radiochem.*-1990. - V. 14.- No 3. - P. 174-179.
59. Desai, C.N. Fission produced  $^{99}\text{Mo}$  / C.N. Desai // *Int. Symp. Radiochem. Radiat. Chem.*, Preprint vol., Bombay, February 4-7, 1991. - 1T-30/1-1T-30/5.
60. Druce, M. Medical Radioisotope Production – The Australian Experience // *Trans. Amer. Nucl. Soc.*- 1996. - V.74. - P. 130.
61. Eckardt, A. Fission Molybdenum-99 Production and Nuclear Safety in the AMOR-1 / A. Eckardt, K. Runge, K. Jantsch // *Isotopenpraxis.* – 1990. - V.26. – No 3.- P. 140-141.
62. Egorov, A.V. Production of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  on the centralized generator in St. Petersburg / A.V. Egorov, M.P. Zykov, G.V. Korpusov // *J. Nucl. Biol. Med.* – 1994. - V. 38. - No 3. - P. 399-402.
63. Chernov, V. Thallium-199 a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging / V. Chernov, S. Triss, V. Skuridin, Yu. Lishmanov // *Int. J. Cardiac Imaging.*- 1996. – V. 12 (2).- P. 19-26.
64. Давыдов, М.Г. О возможности получения  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на ускорителях электронов / М.Г. Давыдов, С.А. Марескин // *Радиохимия.* – 1993. - №5. – с. 91-96.

65. Бартенев, С.А. О возможности получения  $^{99}\text{Mo}$  из  $^{100}\text{Mo}$  / С.А. Бартенев, М.П. Зыков, В.Н. Романовский, С.А. Стрелков, Н.Г. Фирсин // Радиохимия. – 1999. – Т. 41. - № 3. – С. 258-259.
66. Dikiy, N.P. Electron Accelerator Based Soft Technology for Medical Imaging Isotopes Production / N.P. Dikiy, A.N. Dovbnya, V.L. Uvarov // Proc. of the 8-th European Particle Conference EPAC 2002. 3-7 June, 2002 Paris, France, P. 2760-2762
67. Сабельников, А.В. Получение  $^{99}\text{Mo}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  в фотоядерной реакции  $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)$  на ускорителе электронов – микротроне МТ-25 / А.В. Сабельников, О.Д. Маслов, Л.Г. Молоканова, М.В. Густова, С.Н. Дмитриев // Радиохимия. – 2006. – Т. 48. - №2. – С. 172-175.
68. Gellie, R.W. Photodisintegration of molybdenum / R.W. Gellie, K.H. Lokan. // *Nucl Phys.* 1964, – V. 60, – P. 343–348.
69. Skuridin, V. Obtaining technetium-99m from molybdenum targets, irradiated on charged particle accelerators / V. Skuridin, V. Uvarov, E. Chibisov, E. Nesterov // XVIII International Workshop on Charged Particle Accelerators. Instructions for Preparation of Papers. June, 2003 Herson, Ukraine.
70. Skuridin, V.S. Extraction of Technetium-99m from Molybdenum – Targets Irradiated Electron Accelerator / V.S. Skuridin, E.V. Chibisov, E.A. Nesterov, V.L. Uvarov // Proc. of the XVIII International Workshop on Charged Particle Accelerators. 1-6 September, 2003 Alushta, Ukraine.
71. Зыков, М.П. Методы получения  $^{99}\text{Mo}$  (обзор) / М.П. Зыков, Г.Е. Кодина // Радиохимия. – 1999. – Т. 41. - No 3. – С. 198-204.
72. Henk van der Keur, Medical radioisotopes production without a nuclear reactor // *J. Nucl. Monitor.* – No 710/711, ISSN: 1570-4629. – 2010. – P. 1-21
73. Дмитриев, С.Н. Радионуклиды для биомедицинских исследований. Ядерные данные и методы получения на ускорителях заряженных частиц / С.Н. Дмитриев, Н.Г. Зайцева // Физика элементарных частиц и атомного ядра – 1966. – Т. 27. – вып. 4. – С. 977.

74. Guérin, B. Cyclotron production of  $^{99m}\text{Tc}$ : an approach to the medical isotope crisis / B. Guérin, S. Tremblay, S. Rodrigue, J.A. Rousseau, V. Dumulon-Perreault, R. Lecomte // J Nucl Med. 2010, –V. 51, –P. 13N–16N.
75. Pillai, M.R.A. Molybdenum-99 production from reactor irradiation of molybdenum targets — a viable strategy for enhanced availability of technetium-99m/ M.R.A. Pillai, F.F. Knapp // Q J Nucl Med Mol Imaging. 2012, –V. 56, –№. 4, –P. 385–399.
76. Pillai, M.R.A. Sustained availability of technetium-99m-possible paths forward / M.R.A. Pillai, A. Dash, F.F. Knapp // J. Nucl Med. – 2013. – V. 54. – №2. – P. 313-323
77. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / Под ред. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Изд. STT<sup>TM</sup>. – Томск, 2010, - С. 279.
78. Molinski, V.J. A Review of  $^{99m}\text{Tc}$  Generator Technology // Int. J. Appl. Radiat. Isot. – 1982. – V.33, –P. 811-8192.
79. Boyd, R.E. The gel generator: a viable alternative source of  $^{99m}\text{Tc}$  for nuclear medicine // Appl Radiat Isot. 1997;48(8):1027–1033.
80. Генератор для получения стерильных радионуклидов : / Патент KZ A4 № 28157 2006 / Фетцов И.В., Кутепов В.В., Чакрова Е.Т., Банных В.И., Чакров П.В.
81. Chibisov, E. Extraction-chromatographic generator of Technetium-99m. Principle of functioning and exploiting conditions. / E. Chibisov, V. Skuridin, E. Nesterov // The Third Eurasian Conference «Nuclear Science and its Application», October 5-8, 2004, –P. 213-214.
82. Скуридин, В.С. Экстракционно-хроматографическое получение высокочистого технеция-99м / В.С. Скуридин, Е.В. Чибисов, В.Г., Меркулов Е.А. Нестеров // Российская научно-техническая конференция с международным участием «Актуальные проблемы радиохимии и радиоэкологии». – г. Екатеринбург, ноябрь 9-11, 2011 – С. 147-151.



83. Chakravarty, R. Electrochemical separation is an attractive strategy for development of radionuclide generators for medical applications / R. Chakravarty, A. Dash, M.R.A. Pillai. // *Curr Radiopharm.* 2012, –V. 5 –№.3, –P.271–287.
84. Chakravarty, R. A novel electrochemical technique for the production of clinical grade  $^{99m}\text{Tc}$  using  $(n,\gamma)$   $^{99}\text{Mo}$  / R. Chakravarty, A. Dash, M. Venkatesh // *Nucl Med Biol.* 2010 —V. 37, –P. 21–28.
85. Tachimori, S. Diffusion of Tc-99m in neutron irradiated molybdenum trioxide and Its application to separation / S. Tachimori, H. Amano, H. Nakaura // *J Nucl Sci Technol.* 1971, –V.8, –№ 6, –P. 295–301.
86. Rosch, F. Thermochromatographic separation of  $^{94m}\text{Tc}$  from enriched molybdenum targets and its large scale production for nuclear medical application / F. Rosch, A.F. Novgorodov, S.M. Qaim // *Radiochim Acta.* 1994; V. 64: 113– P. 120.
87. Chaudry, MA. Acid effect on  $^{99m}\text{Tc}$  and  $^{99}\text{Mo}$  mutual separation and their transport across supported liquid membrane extraction system / M.A. Chaudry // *Czechoslov J Phys.* 2000, –V. 50, –№ 2, –P. 271–279.
88. Yassine, T. Separation of  $^{99m}\text{Tc}$  from  $^{99}\text{Mo}$  by Using TOPO-kerosene supported liquid membrane // *J Radioanal Nucl Chem.* 2000, –V. 246, –№ 3, –P. 665–669.
89. Hitoshi, I. JNDC FP Decay and Yield Data / I. Hitoshi, M. Zyun-itiro, T. Kanji, A. Masatsugu, Y. Tadashi, N. Ryuzo, Z. Matymoto, K. Tasaka // *JAERI-M*, 1981. P. 9715.
90. Skuridin, V. Obtaining molybdenum-99 in reactor IRT-T with using resonance neutron / V. Skuridin, E. Solodovnikov, E. Chibisov, E. Nesterov // *The Third Russian-Japanese Seminar on Technetium.* June 23-July 01, 2002 Dubna, Russia.-P. 136-137.
91. Mateia, L. Thermal Separation of  $^{99m}\text{Tc}$  from Molybdenum Trioxide. IV. Diffusion of  $^{99m}\text{Tc}$  from Molybdenum Trioxide: Application for Greater Amounts of  $\text{MoO}_3$  / L. Mateia , R. Galeab , K. Mooreb , D. Niculaec , W. Gelbartd, B. Abeysekerae, G. McRaef , R.R. Johnson // *Radiochem. Radioanal. Letters.* – 1976. – V. 25. – No 3. – P. 173-178.

92. Baker, R.J. A system for the routine production of concentrate technetium-99m by solvent extraction of molybdenum-99 // Int. J. Appl. Radiat. And Isotop. – 1971. – V. 22. – No 8. – P. 483-485.
93. Karpeles, A. Obtencion de soluciones de pertechneciato (Tc-99m) de alta concentracion de actividad. / A. Karpeles, M. Rivero // Inform. Comis. nac. energ. atom. – 1973. – No 351. – P. 18.
94. Генераторы короткоживущих радиоактивных изотопов // В.А. Соколов М.: “Атомиздат”. – 1975. - С. 20.
95. Прусаков, В.Н. Разработка промышленного метода получения пертехнетата-99m на основе молибдена-98 / В.Н. Прусаков, Ю.И. Верещагин, С.К. Лисин, Н.В. Комаров // Отчет ИАЭ им. И.В. Курчатова Инв. № 70/4193, М.-1988.
96. Экстракционный генератор технеция-99м : патент 2161132 RU. МКИ C01G 57/00 / Скуридин В.С., Чибисов Е.В.- Заявитель и патентообладатель Томский политехнический университет. – заявл.14.02.00 ; опубл. 2000.- Бюл № 36.
97. Зыков, М.П. Применение экстракционного генератора для получения радиофармпрепарата на основе технеция-99м / М.П. Зыков, В.Н. Романовский, Д.В. Вестер, С.А. Бартенев, Г.В. Корпусов // Радиохимия. – 1998. – Т. 31. - № 5. – С. 111-114.
98. Зыков, М.П. Применение экстракционного генератора для получения радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}$  / М.П. Зыков, В.Н. Романовский, Д.В. Вестер // Радиохимия, 2011, Т. 43, № 3, С. 264-266.
99. Process and Apparatus for preparing radioactive Material. British Patent No 1361432 G 21 G 1/00 // E.N. Smith, H.B. Hupf– 1970.
100. Vlcek, J. Thermal Separation of  $^{99m}\text{Tc}$  from Molybdenum Trioxide. II. Separation of  $^{99m}\text{Tc}$  from Molybdenum Trioxide at Temperatures Above 650 °C / J. Vlcek, V. Machan, V. Rusek, L. Kokta // Radiochem. Radioanal. Letters. – 1974. – V. 20. – No 1. – P. 23-31.

101. Zsinka, L. New, Portable Generator for the Sublimation of Technetium-99m / L. Zsinka, J. Kern // International Conference on Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds, Tokyo, Japan.- Oct. 1984.- P. 95-106.
102. Helus, F. System for Routine Production of  $^{99m}\text{Tc}$  by Thermal Separation Technique // J. Radiolabelled Compounds and Radiopharm. – 1977. - V. 13. – No 2. – P. 190.
103. Levin, V. A Sublimation Generator for  $^{99m}\text{Tc}$  // Radiochem. Radioanal. Letters. –1979. - V. 32. – No 2. – P. 149.
104. Hanson, D.E. Assessing thermochromatography as a separation method for nuclear forensics: current capability vis-à-vis forensic requirements / D.E. Hanson, J.R. Garrison, H.L. Hall // J Radioanal Nucl Chem. 2011, –V. 289, –№1, –P. 213–223.
105. Christian, J.D. Advances in sublimation separation of technetium from low specific activity molybdenum-99 / J.D. Christian, D.A. Pett, R.J. Kirkham, R.G. Bennett // Ind Eng Chem Res. 2000, – V. 39, –№ 9, – P. 3157–3168.
106. Domanov, V.P. Preparation of volatile oxygen-containing americium compounds separated by gas thermochromatography // Radiochemistry. 2010, –V. 52 – № 3, – P. 230–236.
107. Ashutosh Dash, F.F.  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  separation: An assessment of technology options / F.F. Ashutosh Dash, Knapp Jr., M.R.A. Pillai // Nuclear Medicine and Biology. 2013. V. 40, № 2, – P. 167-176.
108. Boyd, R.E. Technetium-99m Generators – The Available Options // Int. J. Appl. Radiat. Isot. –1982. - V.33. - P. 801-809. Printed in Great Britain.
109. Химия и технология редких и рассеянных элементов. / Под ред. Большакова К.А. – М.: ВИИ. – 1976. - Ч. 3. - С. 320.
110. Richards, P. Technetium-99m: An Historical Perspective / P. Richards, W.D. Tucker, S.C. Srivastava // Int. J. Appl. Radiat. Isot. –1982. - V.33. - P. 793-799. Printed in Great Britain.
111. Курс неорганической химии / Г. Реми. М.: “МИР”, 1966, - Т. 2, – С. 826.

112. Михеев, Н.Б. Генератор технеция-99м / Н.Б. Михеев, Н.Л. Волкова, И.А. Румер, В.Б. Попович, Т.Л. Баженова // Радиохимия. – 1971. - No 13. – вып. 4. – С. 631-633.
113. Бродская, Г.А. Метод быстрого радиохимического выделения технеция-99м и технеция-101 из молибдена, облученного нейтронами // В кн. Получение и выделение радиоактивных изотопов – Ташкент, “ФАН”. – 1983. –С. 117-120.
114. Meloni, S. A new technetium-99m generator using manganese dioxide / S. Meloni, A. Brandone // Int J Appl Radiat Isot. 1968, – V.19, – No. 2, –P. 164–166.
115. Serrano Gómez, J.  $^{99m}\text{Tc}$  generator with hydrated  $\text{MnO}_2$  as adsorbent of  $^{99}\text{Mo}$  / J. Serrano Gómez, F. Granados Correa // J Radioanal Nucl Chem. 2002, V.–254, – No. (3): –P. 625–628.
116. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). – Департамент госсанэпиднадзора России. 1999. – С. 255.
117. Маркелова, Е.А. Химическая форма и условия сорбции Мо-99 на окиси алюминия / Е.А. Маркелова, С. Хужаев, А. Султанов // Уз. хим. журнал. – 1987. - No 5.– С. 21-25.
118. Pinajian, J.J. A technetium-99m generator using hydrous zirconium oxide // Int J Appl Radiat Isot. 1966. –V. 17, – P. 664–670.
119. Qazi, QM, Ahmad M. Preparation and evaluation of hydrous titanium oxide as a high affinity adsorbent for molybdenum ( $^{99}\text{Mo}$ ) and its potential for use in  $^{99m}\text{Tc}$  generators / Q.M. Qazi, M. Ahmad // Radiochim Acta. 2011. –V. 99, - No 4, – P. 231–235.
120. Maki, Y.  $^{99m}\text{Tc}$  generator by use of silica gel as adsorbent / Y. Maki, Y. Murakami // Nippon Kagaku Zasshi. 1971, –V.9212, –P.1211–1212.
121. Steigman, J. Chemistry of the Alumina Column // Int. J. Appl. Radiat. Isot.- 1982. - V. 33. – P. 829-834.
122. Abrashkin, S.  $^{99m}\text{Tc}$  Generators: the Influence of the Radiation Dose on the Elution Yield / S. Abrashkin, L. Heller-Grossman, A. Schafferman, M.A. Davis // Int. J. Appl. Radiat. Isot. – 1978. - No 29. – P. 395.

123. Levin, V.I. A new  $^{99m}\text{Tc}$  generator higher activity / V.I. Levin, L.S. Kozyreva-Alexandrova, T.N. Sokolova, T.L. Bagenova // Int. J. Appl. Radiat. Isot.. – 1979. - No 30. – P. 450.
124. Басманов, В.В. Адсорбционные явления в системах  $\text{MoO}_4^{2-}$  -  $\text{MnO}_2$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) и их влияние на качество препарата [ $^{99m}\text{Tc}$ ] пертехнетата натрия / В.В. Басманов, А.Е. Соколов, Б.В. Нестеров, А.А. Семенова, Е.П. Отставнова // Радиохимия. – 1997. – Т. 39. – 4. – С. 304-309.
125. Скуридин, В.С. Разработка высокоактивных генераторов технеция-99м на основе обогащенного молибдена-98 / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, Л.А. Ларионова // Медицинская физика, –2010. – Т. 48. – № 4 – С. 41–47.
126. Drytec TM (Technetium Tc-99m Generator) For the Production of Sodium Pertechnetate Tc-99m Injection [Электронный ресурс] – Режим доступа: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/017693s029lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/017693s029lbl.pdf).
127. Техническое описание и инструкция по эксплуатации генератора технеция- $^{99m}\text{Tc}$  – 2 TSH 42 -006-2008. – Академия наук республики узбекистан институт ядерной физики. 2008. – С. 8.
128. Генератор технеция-99м типа ГТ-4К Изделие медицинского назначения [Электронный ресурс] <http://www.isotop.ru/files/treecontent/nodes/attaches/0/43/generatortehnicia-99mtipagt-4k.pdf>.
129. Генератор для получения радиопрепарата технеция-99м и способ его получения : пат. 2342722 Рос. Федерации, МПК G21G 4/08 (2006.01)/ Колодяжный В.А., Крашенинников А.И., Дуфлот В.Р., Китаева Н.К., Крючкова Э.Я., Татьянченко В.И. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова". – заявл. 27.04.2007 ; опубл. 27.12.2008 Бюл. № 36.
130. Fachinformation Bezeichnung des Präparats TEK CIS, ( $^{99}\text{Mo}$ )-Molybdän-/ $^{99m}\text{Tc}$ )-Technetium-Generator [Электронный ресурс] – [http://medeo.ch/upload/files/Fachinformationen\\_CBI/Tekcis\\_D.pdf](http://medeo.ch/upload/files/Fachinformationen_CBI/Tekcis_D.pdf).

131. Radionuclide generator production method. // патент US 3833509, МПК G21G4/08, опубл.03.09.1974.

132. Нестеров Е.А. Разработка сорбционных генераторов технеция-99м на основе обогащенного молибдена-98 : дис. канд. тех. наук. : 05.17.08 / Евгений Александрович Нестеров — Томск, 2012. — С. 166.

133. Способ изготовления стерильного генератора технеция-99м. А.с. СССР № 1679896 G 21 G 4/08 // Е.С. Гуреев, С. Хужаев, А. Султанов.- Заявл. 03.10.1985. ДСП.

134. Способ изготовления хроматографического генератора технеция-99м из облученного нейтронами молибдена-98 : пат. 2276102 рос. Федерации, МПК C01G57/00, G21G1/06/ Скуридин В.С., Рябчиков А.И., Головков В.М., Нестеров Е.А., Чибисов Е.В. ; заявитель и патентообладатель Томский политехнический университет. – заявл. 29.11.2004 ; опубл. 10.05.2006 Бюл. №13.

135. Генератор  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Заявка Великобритании № 1582708 G 21 G 4/08. 1981. - № 4789.

136. Скуридин, В.С. Разработка метода подготовки сорбента для производства высокоактивных генераторов  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  на основе обогащенного  $^{98}\text{Mo}$  / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, А.С. Рогов, В.Л. Садкин // Радиохимия, - 2012. – Т.54, №4, – С. 360-363.

137. Скуридин, В.С. Исследование элюационных характеристик генераторов технеция-99м на основе адсорбированного на оксиде алюминия ( $n, \gamma$ )  $^{99}\text{Mo}$  / В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, Е.В. Чибисов, Л.А. Ларионова // Известия ВУЗов, ж. Физика, Т. 52, № 11/2.-2009. – С. 361-367.

138. Стасюк Е.С. Исследование факторов, влияющих на элюационные характеристики хроматографического  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  генератора на основе обогащенного молибдена-98 : дис. канд. тех. наук. : 05.17.02 / Стасюк Елена Сергеевна — Томск, 2010. – С. 106.

139. Гусев, Н.Г. Квантовое излучение радиоактивных нуклидов / Н.Г. Гусев, П.П. Дмитриев // М.: Атомиздат. - 1977.- С. 113, 302-308.

140. Фармакопейная статья предприятия. Натрия пертехнетат,  $^{99m}\text{Tc}$  из генератора, раствор для инъекций. ФСП 42- 0304240402. 2002.
141. ГФ XI ОФС 42-0073-07 Радиофармацевтические препараты стр 468.
142. Фармакопейная статья. Определение примесей химических элементов в радиофармацевтических препаратах. ФС 42-1243-79. 1979.
143. Математическая обработка результатов эксперимента / Румшицкий Л.З. – М.: Наука, 1971. – С. 192.
144. Математическая обработка результатов химического анализа / Чарыков А.К. Учеб. Пособие для вузов. – Л.: Химия, 1984. – С. 168.
145. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание., 2016. – С. 1470 .
146. Разделение изотопов Заявка Великобритании № 1280537 G 21 G 3/00.
147. Защита от ионизирующих излучений / Гусев Н. Г., Климанов В. А., Машкович В. П., Суворов А. П. ; В 2-х томах. – М., Энергоатомиздат, 1989.
148. Можно ли сделать золото? / Гофман К. ; 2-е изд. стер. – Л.: Химия, 1987. С. 23.
149. НП-053-04 «Правила безопасности при транспортировании радиоактивных материалов».
150. Защита от ионизирующих излучений / Машкович В.П., Кудрявцева А.В. ; – М., Энергоатомиздат, 1995, С. 496.
151. Материалы для современной медицины ; В.Н. Канюков, А.Д. Стрекаловская, В.И. Килькинов, Н.В. Базарова – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. – С. 113.
152. Полимерные материалы - резина, пластмассы, их получение, применение в медицине. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.znaytovar.ru/s/Polimernye\\_materialy\\_\\_rezina.html](http://www.znaytovar.ru/s/Polimernye_materialy__rezina.html) (дата обращения 12.06.2017).
153. АБС-пластик. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/АБС-пластик> (дата обращения 12.06.2015).

154. АБС пластик - применение, преимущества и недостатки. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.trast-polimer.ru/info/abs\\_plastic/](http://www.trast-polimer.ru/info/abs_plastic/) (дата обращения 12.06.2015).

155. Изготовление прессформ Санкт-Петербург и Москва [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.spbplast.ru/plast.html> (дата обращения 12.06.2017).

156. ОАО "Сосновскагропромтехника" - Литьё пластмасс под давлением [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.sapt.ru/thermoplastic.html> (дата обращения 12.06.2015).



## Приложение

Акт внедрения результатов диссертационной работы на кафедре Прикладной физики (ПФ) Физико-технического института Томского политехнического университета в учебно-педагогической программе по специальности «Медицинская физика».



Ministry of Education and Science of the Russian Federation  
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education  
"National Research Tomsk Polytechnic University" (TPU)  
30, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russia  
Tel. +7-3822-606333, +7-3822-701779,  
Fax +7-3822-563865, e-mail: tpu@tpu.ru, tpu.ru  
OKPO (National Classification of Enterprises and Organizations):  
02069303,  
Company Number: 1027000890168,  
VAT / KPP (Code of Reason for Registration)  
7018007264/701701001, BIC 046902001

Министерство образования и науки Российской Федерации  
федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Национальный исследовательский  
Томский политехнический университет» (ТПУ)  
Ленина, пр., д. 30, г. Томск, 634050, Россия  
тел.: +7-3822-606333, +7-3822-701779,  
факс +7-3822-563865, e-mail: tpu@tpu.ru, tpu.ru  
ОГРН 02069303, ОГРН 1027000890168,  
ИНН/КПП 7018007264/701701001, БИК 046902001

## АКТ

внедрения результатов диссертационной работы Рогова А.С. на тему:  
«Разработка технологии изготовления сорбционного генератора технеция-99м на  
основе активационного <sup>99</sup>Mo», представленной на соискание ученой степени кандидата  
технических наук по специальности: 05.17.02 – Технология редких, рассеянных и  
радиоактивных элементов

Настоящий акт составлен об использовании в учебном процессе результатов и  
методик, применяемых для изготовления высокоактивных генераторов технеция-99м на  
основе активированного нейтронами молибдена-98. Полученные Роговым А.С.  
экспериментальные данные о закономерностях распределения молибдена в генераторной  
колонке в зависимости от его адсорбированной массы и направления прохождения через  
колонку раствора полимолибдата, легли в основу разработки нового технологического  
подхода к созданию безотходного производства высокоактивных генераторов, имеющих  
постоянно высокий выход радионуклида технеция-99м на уровне 85-90% вне зависимости  
от загруженной в генератор массы молибдена.

Результаты исследований используются при чтении курса лекций по теме:  
«Технологии получения радиофармпрепаратов» в соответствии с действующей магистерской  
программой 010700.24 «Медицинская физика», а также при выполнении практических и  
лабораторных занятий, включая выполнение курсовых работ.

Начало использования объекта внедрения с 2015 г.

Акт составлен 27 сентября 2017 года.

и.о. Директор ФТИ ТПУ



О.Ю. Долматов

Заведующий кафедрой ПФ ФТИ ТПУ

*Вашингтон*

А.Р. Вагнер